



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : C07D 339/04, C07C 323/60, C07D 409/12, A61K 31/385, A61P 25/28	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/59899 (43) Date de publication internationale: 12 octobre 2000 (12.10.00)
--	-----------	--

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00814

(22) Date de dépôt international: 31 mars 2000 (31.03.00)

(30) Données relatives à la priorité:

99/04132	2 avril 1999 (02.04.99)	FR
00/02315	24 février 2000 (24.02.00)	FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SOCIÉTÉ DE CONSEIL DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) [FR/FR]; 51/53 rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): HARNETT, Jeremiah [IE/FR]; 32, allée de la Bergerie, F-91190 Gif-sur-Yvette (FR). AUGUET, Michel [FR/FR]; 29, rue de la Butte de Rheims, F-91120 Palaiseau (FR). CHABRIER de LASSAUNIERE, Pierre-Etienne [FR/FR]; 134, quai Louis-Blériot, F-75016 Paris (FR).

(74) Mandataire: BOURGOUIN, André; Beaufour Ipsen - S.C.A.F., Direction de la Propriété Industrielle, 42, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).

(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: NOVEL LIPOIC ACID DERIVATIVES, THEIR PREPARATION, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES DE L'ACIDE LIPOÏQUE ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT

(57) Abstract

The invention concerns novel lipoic acid derivatives, which have an inhibiting action with respect to NO-synthase enzymes producing nitrogen monoxide NO and/or are agents enabling the regeneration of antioxidants or entities trapping reactive oxygen species (ROS) and intervening in a more general manner in the redox status of thiol groups. The invention also concerns methods for preparing them, pharmaceutical compositions containing them and their use for therapeutic purposes, particularly their use as NO-synthase inhibitors and/or as agents acting more generally in the redox status of thiol groups.

(57) Abrégé

L'invention a pour objet des nouveaux dérivés de l'acide lipoïque, lesquels présentent une activité inhibitrice des enzymes NO-synthases produisant le monoxyde d'azote NO et/ou sont des agents permettant la régénération d'antioxydants ou d'entités piègeuses des formes réactives de l'oxygène (ROS pour "reactive oxygen species") et intervenant d'une façon plus générale dans le statut rédox des groupements thiols. L'invention a également pour objet leurs méthodes de préparation, les préparations pharmaceutiques les contenant et leur utilisation à des fins thérapeutiques, en particulier leur utilisation en tant qu'inhibiteurs des NO-synthases et/ou en tant qu'agents intervenant d'une façon plus générale dans le statut rédox des groupements thiols.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce			TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PL	Pologne		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	PT	Portugal		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SD	Soudan		
DK	Danemark	LR	Libéria	SE	Suède		
EE	Estonie			SG	Singapour		

**Nouveaux dérivés de l'acide lipoïque, leur préparation, leur
application à titre de médicaments et les compositions
pharmaceutiques les contenant**

La présente invention a pour objet des nouveaux dérivés de l'acide lipoïque, lesquels présentent une activité inhibitrice des enzymes NO-synthases produisant le monoxyde d'azote NO et / ou sont des agents permettant la régénération d'antioxydants ou d'entités piégeuses des formes réactives de l'oxygène (ROS pour "*reactive oxygen species*") et intervenant d'une façon plus générale dans le statut rédox des groupement thiols. Ces antioxydants ou entités piégeuses des formes réactives de l'oxygène peuvent être d'origine naturelle, comme par exemple la vitamine E ou le glutathion, ou d'origine synthétique comme certains produits piègeurs de ROS ou des produits présentant à la fois une activité inhibitrice des enzymes NO-synthases et une activité piégeuse de ROS.

Des exemples de tels produits d'origine synthétique peuvent notamment être trouvés dans les demandes de brevet PCT WO 96/09653, WO 98/42696 et WO 98/58934.

L'invention concerne donc en particulier les dérivés correspondant à la formule générale (I) définie ci-après, leurs méthodes de préparation, les préparations pharmaceutiques les contenant et leur utilisation à des fins thérapeutiques, en particulier leur utilisation en tant qu'inhibiteurs des NO-synthases et / ou agents permettant la régénération d'antioxydants ou d'entités piégeuses des ROS et intervenant d'une façon plus générale dans le statut rédox des groupement thiols.

Compte tenu du rôle potentiel du NO, des ROS et du métabolisme du glutathion en physiopathologie, les nouveaux dérivés décrits répondant à la formule générale (I) peuvent produire des effets bénéfiques ou favorables dans le traitement de pathologies où le monoxyde d'azote et le métabolisme du glutathion ainsi que le statut rédox des groupement thiols sont impliqués, et notamment :

- troubles cardiovasculaires et cérébrovasculaires comprenant par exemple l'athérosclérose, la migraine, l'hypertension artérielle, le choc septique, les infarctus

cardiaques ou cérébraux d'origine ischémique ou hémorragiques, les ischémies et les thromboses ;

- troubles du système nerveux central ou périphérique comme par exemple les maladies neurodégénératives où l'on peut notamment citer les infarctus cérébraux, l'hémorragie sub arachnoïde, le vieillissement, les démences séniles, y compris la maladie d'Alzheimer, la chorée de Huntington, la maladie de Parkinson, la maladie de Creutzfeld Jacob et les maladies à prions, la sclérose latérale amyotrophique mais aussi la douleur, les traumatismes cérébraux ou de la moelle épinière, l'addiction aux opiacées, à l'alcool et aux substances induisant une accoutumance, les troubles de l'érection et de la reproduction, les désordres cognitifs, les encéphalopathies, les encéphalopathies d'origine virale ou toxique, la dépression, l'anxiété, la schizophrénie, l'épilepsie, les troubles du sommeil, les troubles alimentaires (anorexie, boulimie...) ;
- troubles du muscle squelettique et des jonctions neuromusculaires (myopathie, myosite) ainsi que les maladies cutanées ;
- les maladies prolifératives et inflammatoires comme par exemple l'athérosclérose, l'hypertension pulmonaire, la détresse respiratoire, la glomérulonéphrite, la cataracte, l'hypertension portale, le psoriasis, l'arthrose et l'arthrite rhumatoïde, les fibroses, les amyloïdoses, les inflammations du système gastro-intestinal (colite, maladie de Crohn) ou du système pulmonaire et des voies aériennes (asthme, sinusites, rhinites) ainsi que les hypersensibilités de contact ou retardées ;
- les transplantations d'organes ;
- les maladies auto-immunes et virales comme par exemple le lupus, le sida, les infections parasitaires et virales, le diabète et ses complications incluant les rétinopathies, les néphropathies et les polyneuropathies, la sclérose en plaques, les myopathies ;
- le cancer ;
- les maladies génétiques autosomiques comme la maladie d'Unverricht-Lundborg ;
- les maladies neurologiques associées à des intoxications (empoisonnement au Cadmium, inhalation de n-hexane, pesticide, herbicide), à des traitements (radiothérapie) ou à des désordres d'origine génétique (maladie de Wilson) ;
- l'impuissance liée au diabète ;

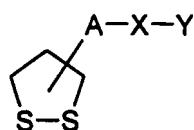
- toutes les pathologies caractérisées par une production ou un dysfonctionnement de monoxyde d'azote et/ou du métabolisme du glutathion et du statut rédox des groupement thiols.

Dans l'ensemble de ces pathologies, il existe des évidences expérimentales démontrant l'implication du monoxyde d'azote ou d'un dysfonctionnement du métabolisme du glutathion (Kerwin et al., Nitric oxide : a new paradigm for second messengers, *J. Med. Chem.* **38**, 4343-4362, 1995 ; Packer et al., Alpha-lipoic acid as biological antioxidant, *Free Radical Biology & Medicine* **19**, 227-250, 1995). C'est le cas notamment dans la maladie de Parkinson qui illustre l'invention (Beal MF, Excitotoxicity and nitric oxide in Parkinson's disease pathogenesis, *Ann. Neurol.* **44**[Suppl 1], S110-S114, 1998; Donato A et al., Glutathione in Parkinson's disease: a link between oxidative stress and mitochondrial damage, *Ann. Neurol.* **32**, S111-S115, 1992). Dans ce contexte, les médicaments pouvant inhiber la formation du monoxyde d'azote ou rétablir la fonctionnalité biologique des groupements thiols ou du glutathion peuvent apporter des effets bénéfiques.

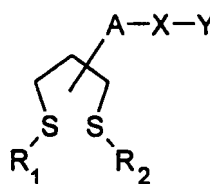
Par ailleurs les inventeurs ont déjà décrit dans des brevets antérieurs des inhibiteurs de NO Synthases et leur utilisation (brevets US 5,081,148 ; US 5,360,925), et plus récemment l'association de ces inhibiteurs avec des produits possédant des propriétés antioxydantes ou antiradicalaires (demande de brevet PCT WO 98/09653). Ils ont aussi décrit des dérivés d'amidines dans les demandes de brevet PCT WO 98/42696 et WO 98/58934 et des dérivés d'aminopyridines dans la demande de brevet PCT WO 00/02860. Ces dérivés d'amidines ou d'aminopyridines présentent la particularité d'être à la fois des inhibiteurs de NO Synthases et des inhibiteurs de ROS.

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de l'acide lipoïque, leur préparation et leur application en thérapeutique.

L'invention concerne donc un produit de formule générale (I), caractérisée en ce qu'elle comprend les produits de sous-formules (I)a et (I)b



(Ia)



(Ib)

dans lesquelles

R_1 et R_2 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone ;

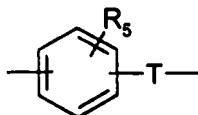
A représente l'un des radicaux $-(CH_2)_m-NR_3-CO(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CO-NR_3-(CH_2)_n-$,
 5 $-(CH_2)_m-NR_3-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CO-NR_3-(CH_2)_p-NR_4-(CH_2)_n-$,
 $-(CH_2)_m-NR_3-CO-NR_4-(CH_2)_n-$ ou $-(CH_2)_m-$,

m et n étant des entiers de 0 à 6,

p étant un entier de 2 à 6,

et R_3 et R_4 représentant indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle
 10 linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone ;

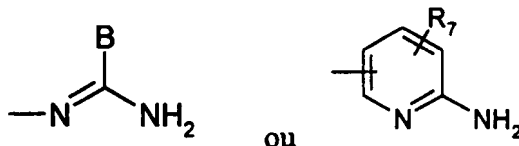
X représente un radical



dans lequel le groupe T, qui est attaché au groupe Y, représente un radical $-(CH_2)_i-$ dans lequel i représente un entier compris entre 0 et 6, et R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou
 15 un radical $-(CH_2)_m-Q$ dans lequel Q représente un atome halogène ou un radical hydroxy, cyano, amino, alkoxy, alkylthio, alkylamino ou dialkylamino, ou encore R_5 représente un hétérocycle de 5 à 6 chaînons dont les chaînons hétérocycliques sont choisis parmi les radicaux $-O-$, $-N(R_6)-$ et $-S-$, R_6 représentant un atome d'hydrogène, un alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou la liaison vers le cycle
 20 phényle du radical X ;

ou encore X représente un radical $-(CH_2)_q-$ dans lequel q représente un entier de 0 à 6 ;

et enfin Y représente l'un des radicaux



dans lesquels :

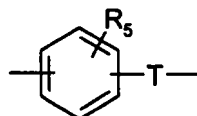
B représente un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
 25 aryle carbocyclique ou hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons contenant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S, N et notamment les radicaux thiophène, furanne,

- pyrrole ou thiazole, le radical aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les radicaux alkyle, alkényle ou alkoxy linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
- ou B représente NR_8R_9 , dans lequel R_8 et R_9 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
- 5 ou l'un de R_8 et R_9 représente un radical nitro tandis que l'autre représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou encore R_8 et R_9 pris ensemble forment avec l'atome d'azote un hétérocycle non aromatique de cinq à six chaînons, les éléments de la chaîne étant choisis parmi un
- 10 groupe composé de $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$ ou $-\text{S}-$, ou encore B représente un radical SR_{10} dans lequel R_{10} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, et R_7 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone ;
- 15 ou un sel d'un produit de formule générale (I).

De préférence, lorsque R_5 représente un hétérocycle de 5 à 6 chaînons, R_5 sera l'un des hétérocycles suivants : pyrrole, imidazole, pyrazole, triazole, thiazolidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, N-alkyl-pipérazine, thiomorpholine, morpholine, azétidine.

- Par ailleurs, l'invention concerne en particulier les produits de formule générale (I)
- 20 définie précédemment, dans lesquels se retrouvent, indépendamment, les caractéristiques suivantes :

- A représente l'un des radicaux $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}_3-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-\text{NR}_3-(\text{CH}_2)_n-$, ou $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}_3-\text{CO}-\text{NR}_4-(\text{CH}_2)_n-$, m représentant un entier de 0 à 4 et n un entier de 0 à 6,
- 25 et R_3 et R_4 représentant indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone ;
- X représente le radical

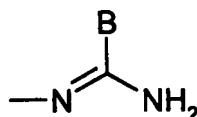


- dans lequel le groupe T, qui est attaché au groupe Y, représente un radical $-(\text{CH}_2)_i-$ dans lequel i représente 0 ou 1, et R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical $-(\text{CH}_2)_m-\text{Q}$
- 30 dans lequel Q représente un atome halogène ou un radical hydroxy, cyano, amino,

alkoxy, alkylamino ou dialkylamino, ou encore R_5 représente un hétérocycle de 5 à 6 chaînons dont les chaînons hétérocycliques sont choisis parmi les radicaux -O-, -N(R_6)- et -S-, R_6 représentant un atome d'hydrogène, un alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou la liaison vers le cycle phényle du radical X ;

5 ou

- Y représente le radical



dans lequel B représente un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, aryle carbocyclique ou hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons contenant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S, N et notamment les radicaux thiophène, furanne, pyrrole ou thiazole, le radical aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les radicaux alkyle, alkényle ou alkoxy linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone.

10

Plus particulièrement, l'invention concerne les produits suivants décrits dans les exemples (parfois sous forme de sels) :

- 15 - N-{4-[(2-thiényl)(imino)méthyl]amino]phényl}-1,2-dithiolane-3-pentanamide ;
- N-{2-{4[(2-thiényl)(imino)méthyl]amino]phényl}éthyl}-1,2-dithiolane-3-pentanamide ;
- N-{2-{4[(2-thiényl)(imino)méthyl]amino]phényl}éthyl}-1,2-dithiolane-3-acétamide ;
- 20 1,2-dithiolane-3-acétamide ;
- N-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-1,2-dithiolane-3-pentanamide ;
- N-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-1,2-dithiolane-3-acétamide ;
- N-(4-{[amino(2-thiényl)méthylidène]amino}phényl)-2-(1,2-dithiolan-3-yl)acétamide ;
- N-(4-{[amino(2-thiényl)méthylidène]amino}benzyl)-5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanamide ;
- 25 - N-(5-{[amino(2-thiényl)méthylidène]amino}-2-méthoxyphényl)-5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanamide ;

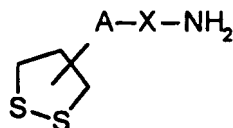
- N-[5-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}-2-(diméthylamino)benzyl]-5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanamide ;

- N-[5-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}-2-(1H-pyrrol-1-yl)benzyl]-5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanamide ;

5 et les sels de ces composés.

L'invention offre de plus un certain nombre de procédés pour accéder aux produits de formule générale (I) décrits ci-dessus, procédés dont les conditions préférées sont décrites plus loin.

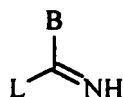
10 L'invention concerne donc en particulier un procédé de préparation d'une amidine de formule générale (I) tel que définie précédemment, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'intermédiaire de formule générale (II).



(II)

dans laquelle A et X sont tels que définis ci-dessus,

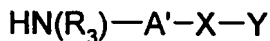
avec l'intermédiaire de formule générale (I.i)



(I.i)

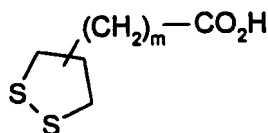
15 dans laquelle B est tel que défini ci-dessus et L représente un groupe partant, par exemple un radical alkoxy, alkylthio, acide sulfonique, halogénure, alcool arylique ou tosylo.

L'invention concerne de plus un procédé de préparation d'un composé de formule générale (I) dans laquelle A représente un radical $-(CH_2)_m-CO-NR_3-(CH_2)_n-$ tel que défini précédemment, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'intermédiaire de formule
20 générale (VII)a représentée ci-dessous



(VII)a

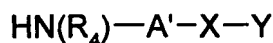
R_3 , X et Y étant tels que définis ci-dessus et A' représentant le radical $-(CH_2)_n-$, n étant tel que défini ci-dessus, avec le composé de formule générale (I.vi)



(I.vi)

5 m étant tel que défini ci-dessus.

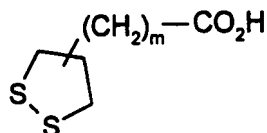
L'invention concerne de plus un procédé de préparation d'un composé de formule générale (I) dans laquelle A représente un radical $-(CH_2)_m-NR_3-CO-NR_4-(CH_2)_n$ tel que défini précédemment, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'intermédiaire de formule générale (VII)b représentée ci-dessous



(VII)b

10

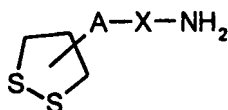
R_4 , X et Y étant tels que définis ci-dessus et A' représentant le radical $-(CH_2)_n-$, n étant tel que défini ci-dessus, avec le composé de formule générale (I.vi)



(I.vi)

15 m étant tel que défini ci-dessus, et avec du diphenylphosphorylazide en présence d'une base comme par exemple la triéthylamine.

L'invention concerne également un procédé de préparation d'un composé de formule générale (I) dans laquelle B est une amine, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'intermédiaire de formule générale (II)

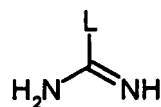


(II)

20 dans laquelle A et X sont tels que définis ci-dessus,

a) avec l'intermédiaire de formule générale (I.ii)

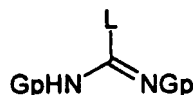
- 9 -



(I.ii)

dans laquelle L représente un groupe partant, par exemple un radical alkoxy, alkylthio, acide sulfonique, halogénure, alcool arylique ou tosyle,

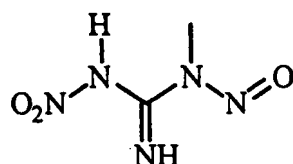
b) ou avec l'intermédiaire de formule générale (I.iii)



(I.iii)

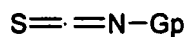
dans laquelle L représente un groupe partant, par exemple un radical alkoxy, alkylthio, acide sulfonique, halogénure, alcool arylique ou tosyle, et Gp un groupe protecteur de type carbamate, par exemple le groupe t-butoxycarbonyl, cette réaction étant suivie, dans le cas où l'on opte pour la réaction avec le composé de formule générale (I.iii), par une hydrolyse en présence d'un acide fort, par exemple l'acide trifluoroacétique,

10 c) ou avec le dérivé de formule (I.iv) (N-méthyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine)



(I.iv)

d) ou enfin avec le dérivé de formule (I.v) dans laquelle Gp représente un groupe protecteur



(I.v)

Dans certains cas, les composés selon la présente invention peuvent comporter des atomes de carbone asymétriques, et donc posséder deux formes énantiomères possibles, c'est-à-dire les configurations "R" et "S". La présente invention inclut les deux formes énantiomères et toutes combinaisons de ces formes, y compris les mélanges racémiques "RS". Dans un souci de simplicité, lorsqu'aucune configuration spécifique n'est indiquée dans les formules de structure, il faut comprendre que les deux formes énantiomères et leurs mélanges sont représentés.

Par ailleurs, dans la présente demande, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend par alkyle un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone. Par alkényle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone et présentant au moins
5 une insaturation (double liaison).

Par radicaux alkylthio, alkoxy, alkylamino, dialkylamino et alkényle, on entend respectivement les radicaux alkylthio, alkoxy, alkylamino, dialkylamino et alkényle dont le radical alkyle a la signification indiquée précédemment.

Par alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend en particulier
10 les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle, pentyle, néopentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle. Par halogène, on entend les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

L'invention a également pour objet, à titre de médicaments, les composés décrits précédemment ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Elle concerne aussi des
15 compositions pharmaceutiques contenant ces composés ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, et l'utilisation de ces composés ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour fabriquer des médicaments destinés à inhiber la NO synthase neuronale ou la NO synthase inductible, à régénérer des anti-oxydants, lesquels peuvent être naturels ou synthétiques) ou à assurer la double fonction
20 d'inhibition de la NO synthase et de régénération d'anti-oxydants.

Par sel pharmaceutiquement acceptable, on entend notamment des sels d'addition d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, sulfate, phosphate, diphosphate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, lactate, méthanesulfonate, p-toluènesulfonate,
25 pamoate, oxalate et stéarate. Entrent également dans le champ de la présente invention, lorsqu'ils sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se référer à "Pharmaceutical salts", *J. Pharm. Sci.* 66:1 (1977).

L'invention a aussi pour objet l'utilisation d'un produit de formule générale (I) ou d'un
30 sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit pour fabriquer un médicament destiné à traiter des pathologies dans lesquelles le monoxyde d'azote et / ou le statut rédox des groupements thiols sont impliqués, pathologies telles que les troubles du système nerveux central ou périphérique particulièrement bien représentés par la maladie de Parkinson, les troubles cérébrovasculaires, les maladies prolifératives et inflammatoires,
35 les vomissements, le choc septique, les pathologies résultant des irradiations

radioactives, des radiations solaires ou des transplantations d'organes, les maladies autoimmunes et autosomales, les cancer et toutes les pathologies caractérisées par une production ou un dysfonctionnement impliquant le monoxyde d'azote et/ou impliquant le statut rédox des groupements thiols.

- 5 L'invention a encore pour objet l'utilisation d'un produit de formule générale (I) ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit, pour fabriquer un médicament destiné à traiter des troubles cérébrovasculaires tels que la migraine, les infarctus cérébraux d'origine ischémique ou hémorragique, les ischémies et les thromboses.

- 10 L'invention a enfin pour objet l'utilisation d'un produit de formule générale (I) ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit pour fabriquer un médicament destiné à traiter les troubles du système nerveux central ou périphériques tels que les maladies neurodégénératives, la douleur, les traumatismes cérébraux ou de la moëlle épinière, l'addiction aux drogues opiacées, à l'alcool et aux substances induisant une accoutumance, les troubles de l'érection et de la reproduction, les désordres cognitifs,
15 les encéphalopathies, la dépression, l'anxiété, la schizophrénie, l'épilepsie, les troubles du sommeil et les troubles alimentaires.

- Les compositions pharmaceutiques peuvent être sous forme d'un solide, par exemple des poudres, des granules, des comprimés, des gélules, des liposomes ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate
20 de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidine et la cire.

- Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des
25 suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

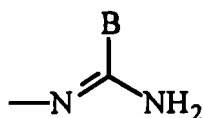
L'administration d'un médicament selon l'invention pourra se faire par voie topique, orale, parentérale, par injection intramusculaire, etc.

- 30 La dose d'administration envisagée pour médicament selon l'invention est comprise entre 0,1 mg à 10 g suivant le type de composé actif utilisé.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) par les procédés ci-après.

PREPARATION DES COMPOSES DE FORMULE GENERALE (I)

A) Préparation des composés de formule générale (I) où Y représente



PREMIERE APPROCHE :

Les composés de formule générale (I) peuvent être préparés à partir des intermédiaires de formule générale (II), (III) et (IV) selon le schéma 1 où A, B, X et Y, sont tels que définis ci-dessus et Gp est un groupe protecteur de type carbamate.

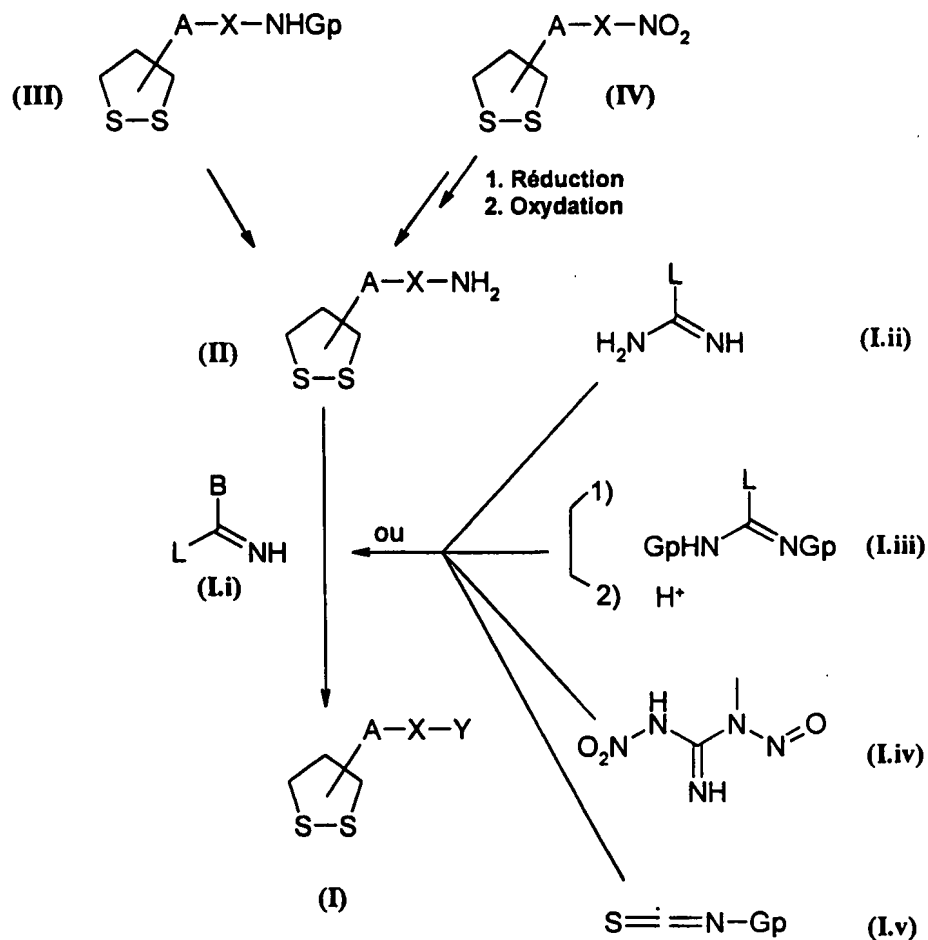


Schéma 1

Les dérivés d'aniline et d'amines de formule générale (II), peuvent être condensés sur des composés de formule générale (I.i), dans lesquels L représente un groupe partant (en particulier un radical alkoxy, alkylthio, acide sulfonique, halogénure, alcool arylique ou tosylo), pour conduire aux composés finaux de formule générale (I) de type amidine substitué (cf. schéma 1). Par exemple, pour B = thiophène, on peut condenser les dérivés de formule générale (II) sur l'iodhydrate de S-méthylthiophène thiocarboxamide, préparé selon une méthode de la littérature (*Ann. Chim.* (1962), 7, 303-337). La condensation peut s'effectuer par chauffage dans un alcool (par exemple dans du méthanol ou de l'isopropanol), éventuellement en présence de DMF à une température de préférence comprise entre 50 et 100 °C pour une durée généralement comprise entre quelques heures et une nuit.

Dans les cas où B = SR₁₀, par exemple S-CH₃, ceux-ci peuvent être préparés par la condensation des amines ou anilines de formule générale (II) avec l'isothiocyanate (I.v) dans laquelle Gp représente un groupe protecteur tel que par exemple le groupe benzoyle. On déprotège ensuite par clivage du groupe protecteur dans des conditions convenables et la thiourée formée est finalement traitée avec, par exemple, un halogénoalcane pour conduire aux composés finaux de formule générale (I).

Dans les cas où B = NR₈R₉, les composés finaux de formule générale (I) sont des guanidines. Celles-ci peuvent être préparées, par exemple, par la condensation des amines ou anilines de formule générale (II) avec les dérivés de formule générale (I.ii) ou (I.iii). Les réactifs de formule générale (I.ii) dans lesquels L représente, par exemple, un cycle pyrazole sont condensés sur les amines de formule générale (II) selon les conditions décrites dans la littérature (*J. Org. Chem.* (1992) 57, 2497-2502) de même pour les réactifs de formule générale (I.iii) dans lesquels L représente, par exemple, un cycle pyrazole et Gp le groupement tBuOCO (*Tetrahedron Lett.* (1993) 34 (21), 3389-3392) ou bien lorsque L représente le groupement -N-SO₂-CF₃ et Gp le groupement tBuOCO (*J. Org. Chem.* (1998) 63, 3804-3805). Lors de l'ultime étape de la synthèse, la déprotection de la fonction guanidine est effectuée en présence d'un acide fort tel que par exemple l'acide trifluoroacétique.

Dans les cas où B = -NHNO₂ les composés finaux de formule générale (I) peuvent être préparés, par exemple, par la condensation des amines ou anilines de formule générale (II) avec le réactif de formule (I.iv) (N-méthyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine) selon les conditions décrites dans la littérature. (*J. Amer. Chem. Soc.* (1947), 69, 3028-3030).

Les composés de formule générale (I)b, sont obtenus à partir des composés de formule générale (I)a où A, X et Y sont tels que définis ci-dessus. La transformation des composés lipoïques de formule générale (I)a en dérivés dihydrolipoïques de formule générale (I)b dans laquelle $R_1 = R_2 = H$ est effectué dans un solvant alcoolique tel que, par exemple, le méthanol en présence d'un agent réducteur tel que par exemple $NaBH_4$, $NaBH_3CN$ ou $LiAlH_4$. Les composés de formule générale (I)b pour lesquels R_1 et R_2 ne sont pas H sont préparés en faisant réagir les composés de formule générale (I)b dans lesquels $R_1 = R_2 = H$ avec un composé de formule R_1-Hal et / ou R_2-Hal (Hal = atome halogène) où R_1 et R_2 sont tels que définis ci-dessus et l'atome halogène est un groupe partant. La réaction est effectuée, par exemple, dans un solvant approprié tel que le THF, l'acétone, l'acétate d'éthyle en présence d'une base telle que K_2CO_3 ou la triéthylamine, pour conduire aux intermédiaires de formule générale (I)b.

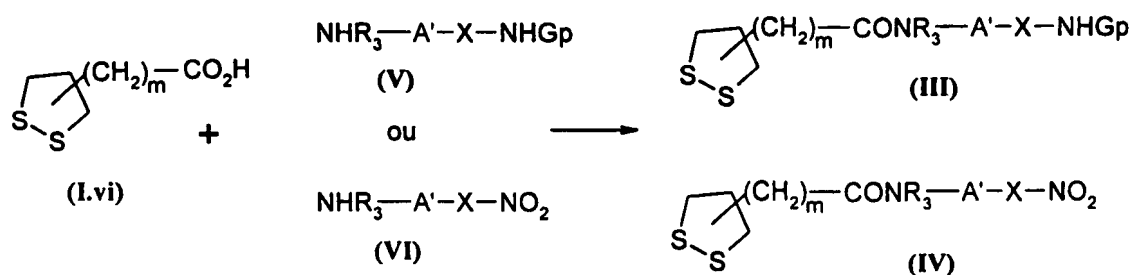
Préparation des composés de formule générale (II) :

Les intermédiaires de formule générale (II), sont obtenus à partir de la coupure d'un groupe protecteur (Gp) ou par réduction d'un groupement nitro.

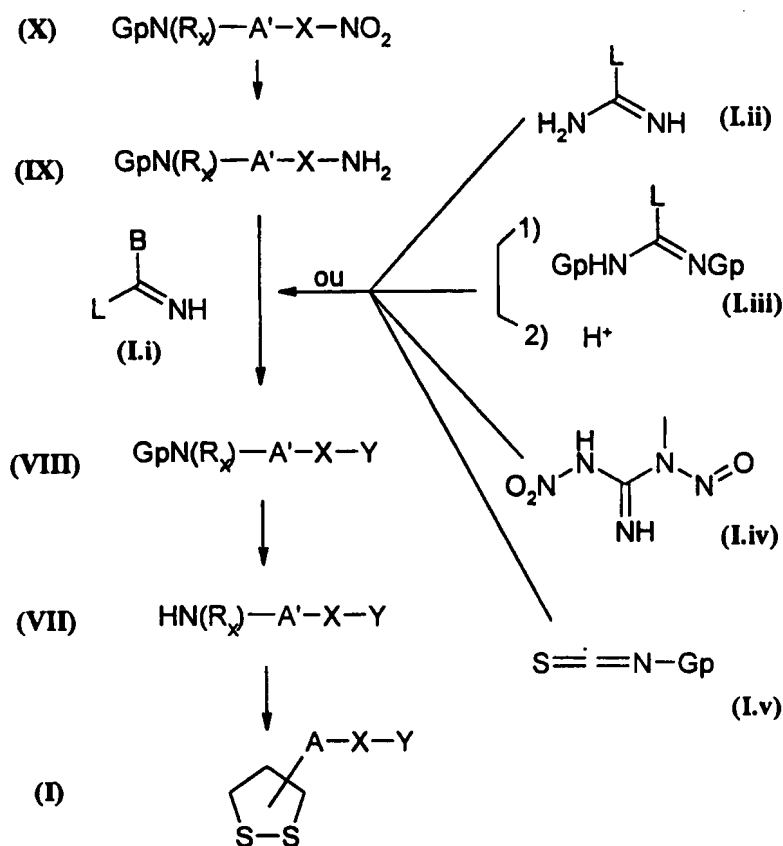
Les intermédiaires de formule générale (II), dans lesquels A et X sont tels que définis ci-dessus, peuvent être préparés à partir des intermédiaires de formule générale (III) ou (IV), schéma 1, qui sont des composés comportant respectivement une amine ou aniline protégée (NHGp) sous forme, par exemple, d'un carbamate ou un groupement nitro. Dans le cas particulier des groupes BOC, ceux-ci sont déprotégés classiquement à l'aide de TFA ou HCl, pour conduire finalement aux amines et anilines primaires de formule générale (II). La réduction de la fonction nitro des intermédiaires de formule générale (IV), schéma 1, dans lesquels A, et X sont tels que définis ci-dessus, est effectuée, par exemple, en chauffant le produit dans un solvant approprié tel que l'acétate d'éthyle avec un peu d'éthanol en présence de $SnCl_2$ (*J. Heterocyclic Chem.* (1987), 24, 927-930 ; *Tetrahedron Letters* (1984), 25 (8), 839-842) en présence de $SnCl_2 / Zn$ (*Synthesis*. (1996), 9, 1076-1078), à l'aide de $NaBH_4-BiCl_3$ (*Synth. Com.* (1995) 25 (23), 3799-3803) dans un solvant tel que l'éthanol, ou alors en utilisant du Ni Raney additionné d'hydrate d'hydrazine (*Monatshefte für Chemie*, (1995), 126, 725-732), ou bien à l'aide d'indium dans un mélange d'éthanol et de chlorure d'ammonium à reflux (*Synlett* (1998) 9, 1028). Ensuite, le produit de double réduction est ré-oxdé en présence de chlorure ferrique ($FeCl_3$) (*Synlett* (1991) 10, 717-718) ou d'iode (*Tetrahedron Letters*. (1997), 38 (33), 5785-5788) pour conduire finalement aux amines et anilines contenant à nouveau le dithiolane de formule générale (II).

Préparation des composés de formule générale (III) et (IV) :***Synthèse des carboxamides de formule générale (III) et (IV) :***

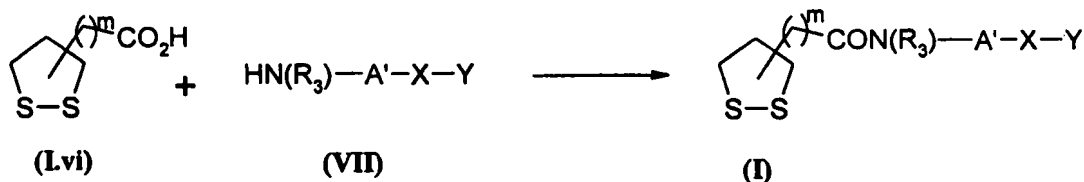
Les carboxamides de formule générale (III) et (IV), schéma 2, dans lesquels A, X, R₃ et m sont tels que définis ci-dessus, sont préparés par condensation des acides de formule générale (I.vi) avec les amines ou anilines mono-protégées de formule générale (V) ou les dérivés nitro de formule générale (VI) dans lesquels A' représente le radical -(CH₂)_n- . Le radical R_x, dans les schémas de synthèse de la présente demande, signifie, selon le cas, R₃ ou R₄. Les liaisons carboxamides sont formées dans des conditions classiques de synthèse peptidique (M. Bodanszky et A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, 145 (Springer-Verlag, 1984)) dans le THF, le dichlorométhane ou le DMF en présence d'un réactif de couplage tel que le dicyclohexylcarbodiimide (DCC), le 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) (*J. Med. Chem.* (1992), 35 (23), 4464-4472) ou le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC ou WSCI) (John Jones, *The chemical synthesis of peptides*, 54 (Clarendon Press, Oxford, 1991)) ou en présence de chloroformiate d'isobutyle et de N-méthylmorpholine (*Org. Prep. Proced. Int.*, (1975), 35, 215). Les synthèses des acides carboxyliques de formule générale (I.vi) et des amines / anilines de formule générale (V) et (VI), non commerciaux, sont décrites plus loin.

**Schéma 2****DEUXIEME APPROCHE :**

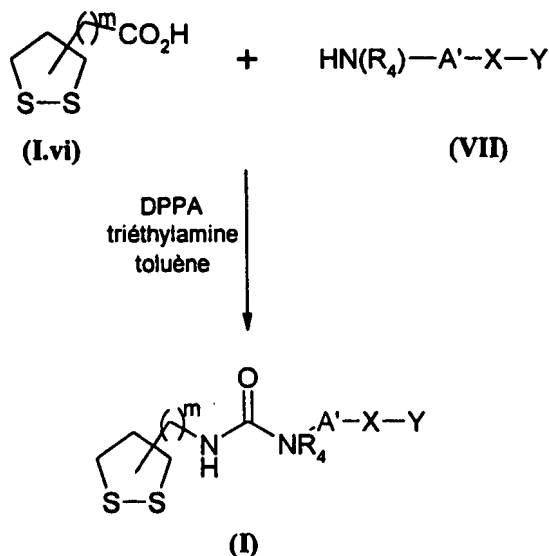
20 Les composés de formule générale (I) peuvent aussi être préparés à partir des intermédiaires de formule générale (VII), (VIII), (IX) et (X) selon le schéma 3 dans lequel A, B, X et Y sont tels que définis ci-dessus, A' représente le radical -(CH₂)_n-, le radical R_x signifie, selon le cas, R₃ ou R₄, et Gp est un groupe protecteur, par exemple un groupe protecteur de type carbamate.

**Schéma 3****Synthèse des carboxamides de formule générale (I) :**

Les carboxamides de formule générale (I), schéma 4, dans lesquels A', X, R₃, Y et m sont tels que définis ci-dessus, sont préparés par condensation des acides de formule générale (I.vi) avec les amines / anilines de formule générale (VII). Les liaisons carboxamides sont formées dans des conditions classiques de synthèse peptidique (M. Bodanszky et A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, 145 (Springer-Verlag, 1984)) dans le THF, le dichlorométhane ou le DMF en présence d'un réactif de couplage tel que le dicyclohexylcarbodiimide (DCC), le 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) (*J. Med. Chem.* (1992), 35 (23), 4464-4472) ou le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC ou WSCI) (John Jones, *The chemical synthesis of peptides*, 54 (Clarendon Press, Oxford, 1991)) ou en présence de chloroformiate d'isobutyle et de N-méthylmorpholine (*Org. Prep. Proced. Int.*, (1975), 35, 215). Les synthèses des acides carboxyliques de formule générale (I.vi) non commerciaux sont décrites plus loin.

**Schéma 4****Synthèse des urées de formule générale (I) :**

Les urées de formule générale (I), schéma 5, dans lesquelles m, A', R₄, X et Y sont tels que définis ci-dessus, sont préparés par condensation des acides de formule générale (I.vi) avec les amines / anilines de formule générale (VII) dans un solvant comme le toluène en présence de diphenylphosphorylazide (DPPA) et d'une base comme par exemple la triéthylamine, de préférence pendant 2 à 3 heures et en chauffant, de préférence à une température de 40 à 110 °C, par exemple à une température de 80 °C.

**Schéma 5****Préparation des composés de formule générale (VII), (VIII), (IX) et (X) :**

Les composés de formule générale (VII), sont obtenus à partir de la coupure d'un groupe protecteur. Les composés de formule générale (VII), dans lesquels R_x, A', X et Y sont tels que définis ci-dessus, peuvent être préparés à partir des composés de formule générale (VIII), schéma 3, qui sont des composés comportant une amine protégée (NGp) sous forme, par exemple, d'un carbamate. Dans le cas particulier des

groupes BOC, ceux-ci sont déprotégés classiquement à l'aide d'acide trifluoroacétique (TFA) ou de HCl, pour conduire finalement aux amines de formule générale (VII).

Les composés de formule générale (VIII) peuvent être préparés à partir des intermédiaires de formule générale (IX) et (X) selon le schéma 3 où B, A', X, Y et R_x sont tels que définis ci-dessus et Gp est un groupe protecteur, par exemple de type carbamate.

Les dérivés d'aniline / d'amines de formule générale (IX) peuvent être condensés sur des composés de formule générale (I.i), (I.ii), et (I.iii), dans lesquels L représente un groupe partant, ou les composés de formule générale (I.iv) et (I.v), comme précédemment décrit pour les composés de formule générale (I) dans le schéma 1, pour conduire finalement aux composés de formule générale (VIII), schéma 3. Dans les cas où R₃ représente le radical 2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzyle et Gp représente t-butoxycarbonyl (BOC), ces conditions provoquent la N-débenzylation *in situ*, pour conduire directement aux composés de formule générale (VIII), schéma 6.

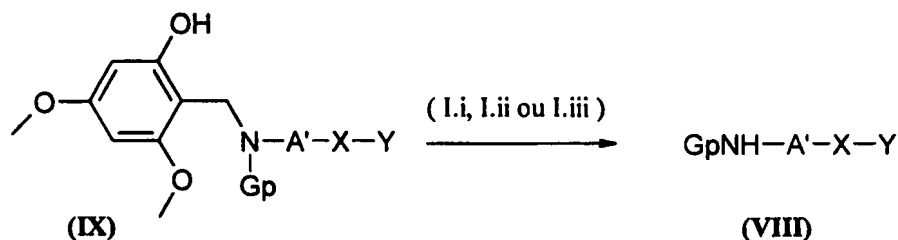
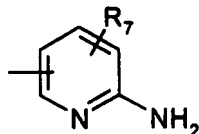


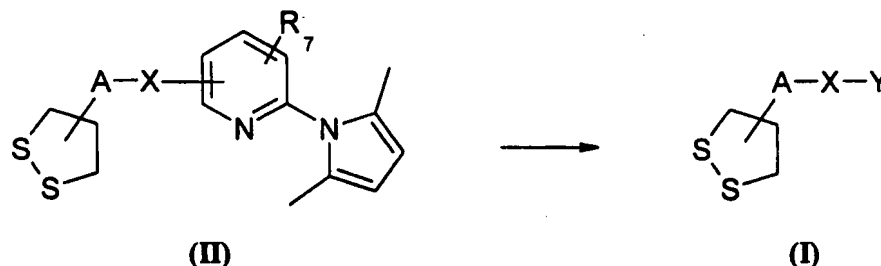
Schéma 6

Les composés de formule générale (IX), sont obtenus à partir de la réduction d'un groupement nitro des composés de formule générale (X). La réduction de la fonction nitro des composés de formule générale (X), schéma 3, dans lesquels R_x, A' et X sont tels que définis ci-dessus, est effectuée, par exemple, en chauffant le produit dans un solvant approprié tel que l'acétate d'éthyle avec un peu d'éthanol en présence de SnCl₂ (*J. Heterocyclic Chem.* (1987), 24, 927-930 ; *Tetrahedron Letters* (1984), 25 (8), 839-842) en présence de SnCl₂ / Zn (*Synthesis*. (1996), 9, 1076-1078) ou bien à l'aide de NaBH₄-BiCl₃ (*Synth. Com.* (1995) 25 (23), 3799-3803) dans un solvant tel que l'éthanol, ou alors en utilisant du Ni Raney additionné d'hydrate d'hydrazine (*Monatshefte für Chemie*, (1995), 126, 725-732), ou encore à l'aide d'indium dans un mélange d'éthanol et de chlorure d'ammonium à reflux (*Synlett* (1998) 9, 1028), pour conduire finalement aux amines et anilines primaires de formule générale (IX).

La préparation des composés de formule générale (X) non commerciaux est décrite plus loin.

B) Préparation des composés de formule générale (I) où Y représente :

Les composés de formule générale (I) dans lesquels A, X, Y et R₇ sont tels que définis ci-dessus, peuvent être préparés à partir des intermédiaires de formule générale (II) selon la procédure illustrée dans le schéma 7.

**Schéma 7**

Les molécules finales de formule générale (I) sont obtenues après coupure du groupe protecteur 2,5-diméthylpyrrole des composés de formule générale (II) par chauffage en présence de chlorhydrate d'hydroxylamine, à une température variant de 60 °C à 100 °C, dans un solvant tel que par exemple l'éthanol selon un protocole expérimental décrit dans *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*(1984),12, 2801-2807.

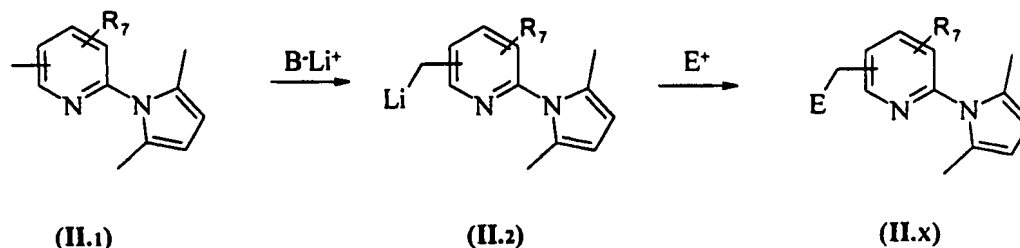
Préparation des composés de formule générale (II):

Les composés de formule générale (II) peuvent être préparés selon les schémas synthétiques suivants :

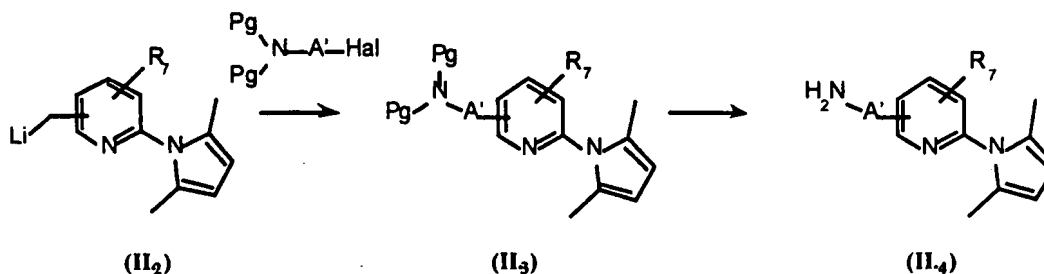
1) Méthodes d'accès aux 2-(2,5-diméthylpyrrol-1-yl)pyridine substitués de formule générale (II.x) :

1.1) Les précurseurs synthétiques qui conduisent aux intermédiaires de formule générale (II) sont préparés, schéma 8, à partir des composés de formule générale (II.1), tels que par exemple la 2-(2,5-diméthylpyrrol-1-yl)-4,6-diméthylpyridine.

Celle-ci est obtenue à partir de la 6-amino-2,4-lutidine commerciale selon un protocole expérimental décrit dans *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, (1984), 12, 2801-2807. Le traitement des composés de formule générale (II.1) par une base forte telle que, par exemple, n-BuLi, à une température variant de -50 °C à -30 °C dans un solvant anhydre tel que l'éther éthylique, sous atmosphère inerte et en présence éventuellement de N,N,N',N'-tétraméthyléthylènediamine permet de former le dérivé lithié (intermédiaire (II.2)) qui en présence d'un électrophile E⁺ conduit aux adduits de formule générale (II.x).

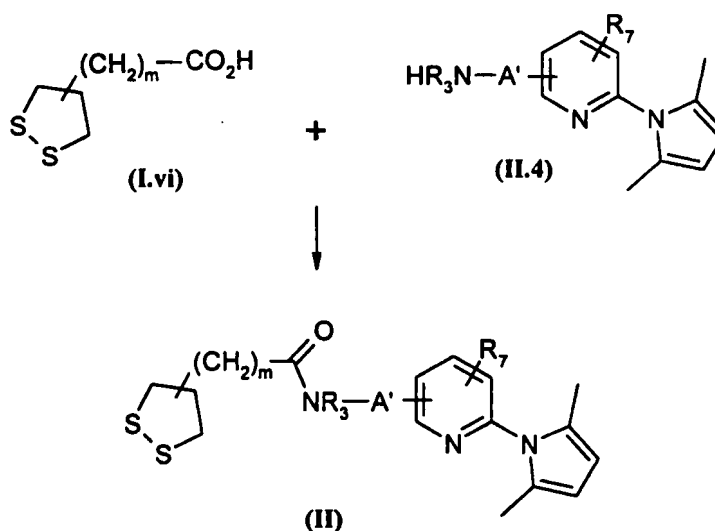
**Schéma 8**

1.2) Parmi les électrophiles E⁺ qui peuvent réagir sur l'espèce lithiée de formule générale (II.2), se trouvent par exemple des halogéno-amines protégées. Les amines de formule générale (II.3) sont préparées à partir de l'intermédiaire (II.2) qui est condensé, par exemple, sur des halogéno-amines protégées (par exemple sous forme de dérivés silylés ou de phtalimides) dans des conditions précédemment décrites. Les amines de formule générale (II.4) sont finalement obtenues après déprotection dans des conditions décrites dans la littérature (T.W. Greene et P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Second edition (Wiley-Interscience, 1991)).

**Schéma 9**

2) Méthodes d'accès aux composés de formule générale (II) :*Préparation des carboxamides de formule générale (II) :*

Les carboxamides de formule générale (II), dans lesquels m, R₃, A' et R₇ sont tels que définis ci-dessus, peuvent également être préparés, schéma 10, par condensation des
 5 acides carboxyliques de formule générale (I.vi) avec les amines de formule générale (II.4) dans les conditions précédemment décrites. La synthèse des acides carboxyliques de formule générale (I.vi), non commerciaux, est décrite ci-après.

**Schéma 10**3) Préparation de certains intermédiaires de synthèse non commerciaux :

Les acides de formule générale (I.vi) non commerciaux, dans lesquels m est tel que
 10 défini ci-dessus sont accessibles à partir de méthodes de la littérature. Par exemple, l'acide trisnorlipoïque est obtenu en 5 étapes selon un protocole expérimental décrit dans *Tetrahedron Letters* (1997), 38 (33), 5785-5788.

Lorsque X représente un radical $-(CH_2)_q-$, les amines primaires sélectivement mono-protégées de formule générale (V) et (IX) dans lesquelles R₃ représente H sont
 15 accessibles à partir de méthodes décrites dans la littérature, (par exemple : *Synthesis* (1984), 12, 1032-1033 ; *Synth. Commun.* (1990), 20(16), 2559-2564 ; *J. Amer. Chem. Soc.* (1993), 115(9), 3548-3557 ; *J. Med. Chem.* (1989), 32(2), 391-396). *J. Amer. Chem. Soc.* (1995), 117(11), 3308-3309). Les nitro-amines primaires de formule générale (VI) dans lesquelles R₃ représente H sont accessibles à partir de méthodes
 20 décrites dans la littérature (par exemple : *J. Chem. Soc.* (1947), 1487).

Lorsque X représente un radical phénylène et n et R₅ sont tels que définis ci-dessus, les amines / anilines de formule générale (V) dans lesquelles R₃ représente H sont accessibles par les méthodes illustrées dans le schéma 2.1 ci-après.

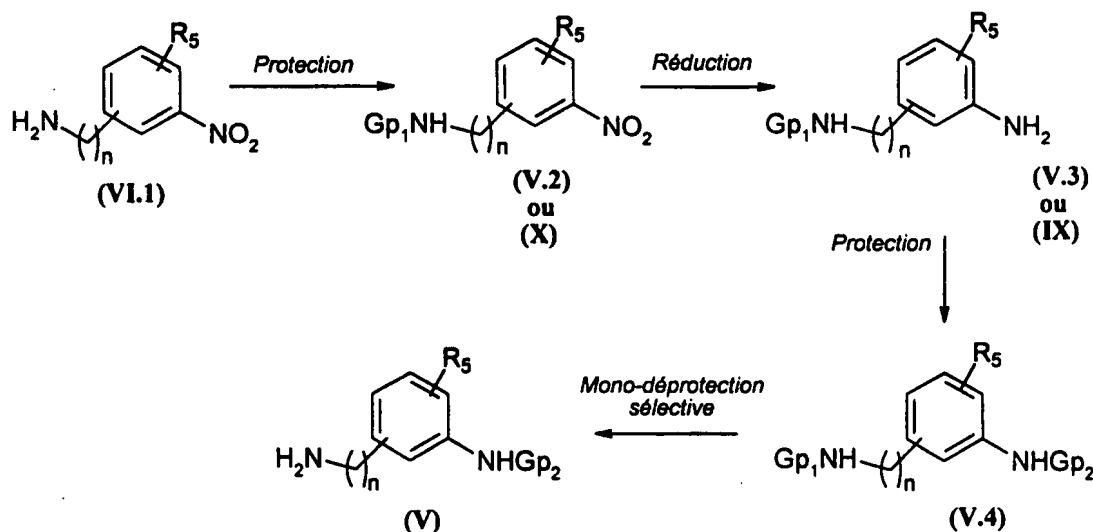
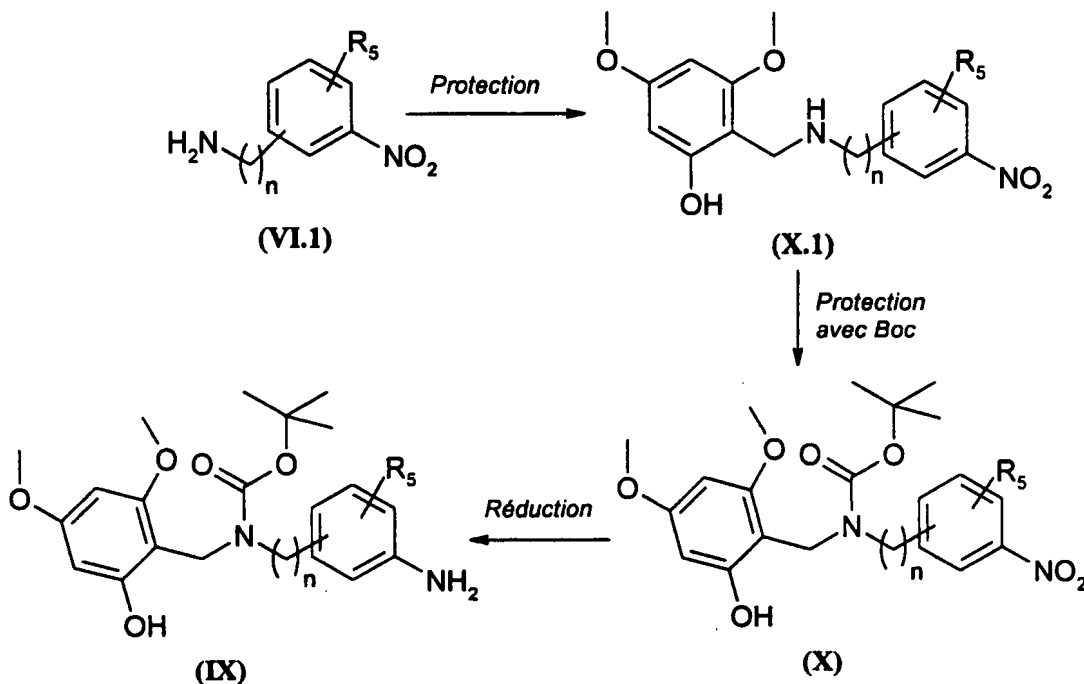


Schéma 2.1

- 5 Les composés de formule générale (V), schéma 2.1, sont préparés à partir des nitro-amines ou nitro-anilines de formule générale (VI.1). La protection de la fonction amine ou aniline est effectuée par exemple, dans un solvant approprié tel que le dioxane ou le dichlorométhane ou l'acétonitrile en présence de Fmoc-Cl (*Tetrahedron Letters*.(1989), 30(11), 1401-1404) ou (Boc)₂, ou de précurseurs d'autres groupes protecteurs (Gp) connus de l'homme du métier pour conduire aux composés de formule générale (V.2) (ou aux composés de formule générale (X)). La réduction de la fonction nitro des intermédiaires de formule générale (V.2) est généralement effectuée par hydrogénation catalytique, dans l'éthanol, en présence de Pd/C 10% ou par les autres méthodes précédemment décrites, pour conduire aux anilines (V.3) (ou aux composés de formule générale (IX)). La protection de la fonction aniline de formule générale (V.3) est effectuée, par exemple, en présence de Fmoc-Cl ou (Boc)₂ ou de précurseurs d'autres groupes protecteurs (Gp) connus de l'homme du métier, étant entendu que Gp₁ ≠ Gp₂, schéma 2.1. La dernière étape de la synthèse consiste à régénérer l'amine primaire par mono-déprotection, par exemple, quand Gp₁ = Fmoc, la déprotection est effectuée, par exemple, dans un solvant approprié tel que le DMF ou le dioxane, en présence d'une base telle que la pipéridine, la morpholine, la DMAP, ou la diisopropyléthylamine (*Tetrahedron Letters*.(1989), 30 (11), 1401-1404). Quand Gp₂ = Boc, ceux-ci sont déprotégés classiquement à l'aide d'acide trifluoroacétique ou de HCl, pour conduire finalement aux anilines mono-protégées de formule générale (V).

Les composés de formule générale (IX) et (X) pour lesquels R_3 représente le radical 2-hydroxy-4,6-diméthoxyphénol, Gp représente le groupe Boc et n et R_5 sont tels que définis ci-dessus, sont préparés à partir des nitro-amines ou nitro-anilines de formule générale (VI.1), schéma 6.1.



5

Schéma 6.1

Les composés de formule générale (IX) et (X) sont préparés, schéma 6.1, par condensation de 2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzaldéhyde avec une amine / aniline de formule générale (VI.1) en milieu réducteur. La réaction a lieu dans un solvant alcoolique tel que, par exemple, le méthanol, en présence d'un agent réducteur tel que, par exemple, $NaBH_4$ ou $NaBH_3CN$. La protection de l'amine secondaire formée est ensuite effectuée classiquement avec $(Boc)_2$ dans du dichlorométhane pour conduire aux composés de formule générale (X). La réduction de la fonction nitro des composés de formule générale (X) est effectuée par hydrogénation catalytique, dans l'éthanol, en présence de Pd/C 10% pour conduire aux anilines (IX).

15 Lorsque X représente un radical phénylène et R_5 représente un hétérocycle de 5 à 6 chaînons comprenant un atome d'azote (het) ou un groupe comportant un hétéroatome W (groupe noté $W\alpha\beta$ avec $W = O, N$ ou S , α représentant alkyle et β n'existant pas lorsque $W = O$ ou S ou β représentant H ou alkyle lorsque $W = N$), schémas 3.1 et 3.2, les amines / anilines de formule générale (X) non commerciales dans lesquelles R_3 représente H sont accessibles à partir de méthodes de la littérature (par exemple : *J. Med. Chem.* (1980), 23, 973-975 ; *J. Med. Chem.* (1990), 33, 633-641 ; *Chem.*

20

Heterocycl. Compd. (EN). (1969), **5**, 683-687 ; *J. Org. Chem. USSR.* (EN) (1989), **3**, 599-600 ; *J. Med. Chem.* (1994), **37**, 467-475 ; *J. Med. Chem.* (1999), **42**, 4362-4379). Par exemple, les composés de formule générale (X) peuvent être préparés par les méthodes illustrées dans le schéma 3.1.

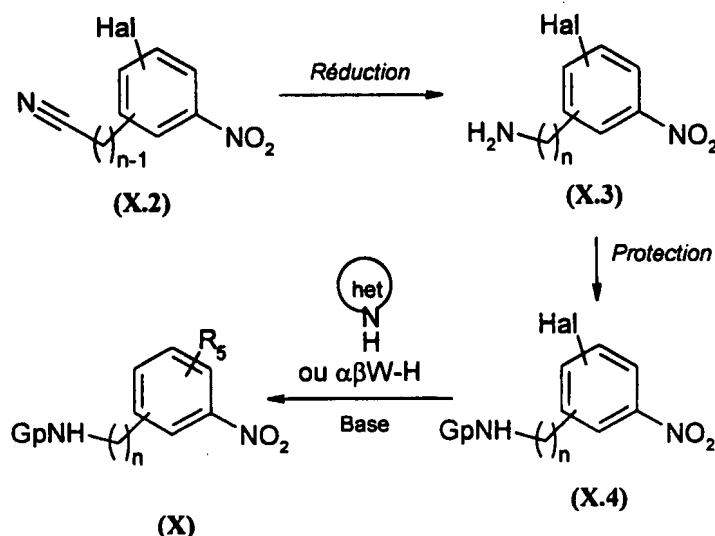
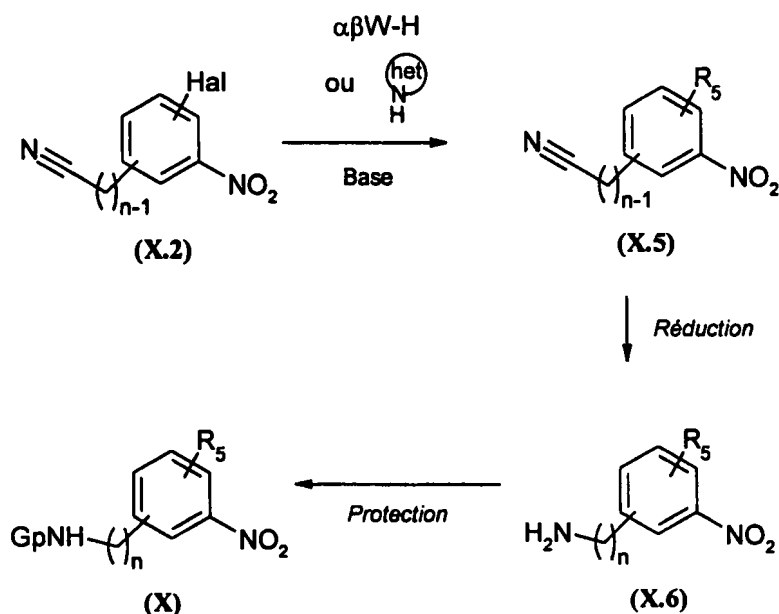


Schéma 3.1

Les composés de formule générale (X), schéma 3.1, dans laquelle n, het et $\alpha\beta$ sont tels que définis ci-dessus, sont préparés à partir des halogéno-nitrobenzonitriles de formule générale (X.2). La réduction de la fonction nitrile des intermédiaires de formule générale (X.2), schéma 3.1, est effectuée, par exemple, dans un solvant approprié tel que l'éther ou le THF, en présence de diborane ou de LAH. Les halogéno-nitroanilines / amines (X.3) formées sont ensuite protégée sous forme de Boc (X.4) ou d'autres groupes protecteurs (Gp) connus de l'homme du métier puis les composés de formule générale (X.4) sont soumis à une substitution nucléophile par un groupe hétérocyclique (het) dans un solvant comme le DMSO ou le DMF, en présence d'une base telle que K_2CO_3 , KOH ou NaOH, pour conduire aux intermédiaires de formule générale (X).

Alternativement, les composés de formule générale (X) tels que définis précédemment peuvent être préparés selon une méthode inspirée de celle représentée dans le schéma 3.2 ci-après :

**Schéma 3.2**

- Les composés de formule générale (X), schéma 3.2, dans laquelle R_5 représente un hétérocycle de 5 à 6 chaînons comprenant un atome d'azote (het) ou un groupe comportant un hétéroatome W ($W_{\alpha\beta}$ tel que défini précédemment), sont préparés à
- 5 partir des halogéno-nitrobenzonitriles de formule générale (X.2). Les composés de formule générale (X.2) sont soumis à une substitution nucléophile par le réactif adéquat dans un solvant comme le DMSO ou le DMF, en présence d'une base telle que K_2CO_3 , KOH ou NaOH, pour conduire aux intermédiaires de formule générale (X.5).
- 10 La réduction de la fonction nitrile des intermédiaires de formule générale (X.5), schéma 3.2, est effectuée, par exemple, dans un solvant approprié tel que l'éther ou le THF, en présence de diborane ou de LAH. Les halogéno-nitroanilines / amines (X.6) formées sont ensuite protégées sous forme de Boc ou d'autres groupes protecteurs (Gp) connus de l'homme du métier pour conduire finalement aux intermédiaires de formule
- 15 générale (X), schéma 3.2.

Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

EXEMPLES

Exemple 1 : chlorhydrate de N-{4-[[[(2-thiényle)(imino)méthyl]amino]phényl]-1,2-dithiolane-3-pentanamide :

1.1) *N*-{4-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonylamino]phényl}-1,2-dithiolane-3-pentanamide

5 A une solution de 2 g (9,694 mmol) d'acide (DL)-thiooctique dans 40 ml de dichlorométhane, on ajoute successivement 1,84 g (8,81 mmol) de N-BOC-1,4-phénylène diamine, 1,6 ml de triéthylamine, 1,7 g (12,6 mmol) d'hydroxybenzotriazole, 4,82 g (25,2 mmol) de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide et 1,6 ml de triéthylamine. Après
10 avoir agité le mélange réactionnel une nuit à 25 °C, on dilue l'ensemble avec 100 ml d'eau et l'agitation est maintenue 30 minutes supplémentaires. Le produit est extrait à l'aide de 3 fois 100 ml de dichlorométhane. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. La poudre rousse obtenue est suspendue dans l'éther (100 ml), filtrée et rincée par le même volume d'éther pour conduire à une
15 poudre rose saumon avec un rendement de 80,5%. Point de fusion : 190-195 °C
RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 1,39 (m, 2H, CH₂) ; 1,57 (s, 9H, BOC) ; 1,61 (m, 4H, CH₂) ; 1,88 (m, 1H, CH₂) ; 2,27 (m, 2H, CH₂) ; 2,50 (m, 1H, CH₂) ; 3,15 (m, 2H, CH₂) ; 3,63 (m, 1H, -S-CH-) ; 7,34 (d, 2H, arom., J = 8,70 Hz) ; 7,45 (d, 2H, arom., J = 9,00 Hz) ; 9,24 (s, 1H, CONH) ; 9,77 (s, 1H, CONH-BOC).

20 1.2) *N*-(4-aminophényl)-1,2-dithiolane-3-pentanamide

Dans une solution de l'intermédiaire 1.1 (6,5 g ; 16,4 mmol) dans un mélange (200 ml) d'éther/éthanol/acétone/dichlorométhane (1/1/1/1), on fait passer un courant d'HCl gaz bulle à bulle à 0 °C. On laisse remonter à température ambiante toute la nuit. On fait passer un courant d'argon à travers la masse réactionnelle et on évapore les solvants à
25 sec. Le résidu d'évaporation est ensuite versé dans 100 ml d'une solution saturée de NaHCO₃ froide et extrait par 3 x 100 ml de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. On procède alors à une purification sur colonne de silice (éluant = heptane à 50 % acétate d'éthyle puis dichlorométhane à 5 % éthanol) pour conduire à un solide beige avec un rendement de
30 29%. Point de fusion : 55-60 °C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 1,38 (m, 2H, CH₂) ; 1,57 (m, 4H, CH₂) ; 1,87 (m, 1H, CH₂) ; 2,22 (m, 2H, CH₂) ; 2,40 (m, 1H, CH₂) ; 3,18 (m, 2H, CH₂) ; 3,62 (m, 1H, -S-CH-) ; 4,78 (s, 2H, NH₂) ; 6,48 (d, 2H, arom., J = 8,64 Hz) ; 7,20 (d, 2H, arom., J = 8,64 Hz) ; 9,39 (s, 1H, CONH).

1.3) *chlorhydrate de N-{4-[[[(2-thiényle)(imino)méthyl]amino]phényle]-1,2-dithiolane-3-pentanamide :*

L'intermédiaire 1.2 (0,703 g ; 2,37 mmol) est dissous dans du 2-propanol (15 ml) et l'on ajoute 1,014 g d'iodhydrate de S-méthyl-2-thiophène thiocarboximide (3,56 mmol) (Ann. Chim. (1962), 7, 303-337). Après chauffage à 60 °C pendant 15 heures, le mélange réactionnel est concentré à sec sous vide. Le résidu est repris dans du dichlorométhane et une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. Après décantation, la phase organique est lavée successivement par 50 ml d'une solution saturée de NaHCO₃, d'eau et de saumure. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. On dissout ensuite la base libre dans 30 ml de dichlorométhane et la solution est refroidie à l'aide d'un bain de glace avant l'addition goutte à goutte de 6,3 ml d'une solution 1N HCl dans l'éther éthylique anhydre. Après 15 heures d'agitation à 25 °C, les cristaux obtenus sont filtrés et rincés à l'éther diéthylique pour obtenir après séchage 1,6 g d'un produit solide beige clair avec un rendement de 77%. Point de fusion : 258,7-258,9 °C

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 1,43 (m, 2H, CH₂) ; 1,62 (m, 4H, CH₂) ; 1,88 (m, 1H, CH₂) ; 2,38 (m, 3H, CH₂) ; 3,18 (m, 2H, CH₂) ; 3,63 (m, 1H, -S-CH-) ; 7,20-8,20 (m, 7H, arom.) ; 8,79 (s large, 1H, NH⁺) ; 9,78 (s large, 1H, NH⁺) ; 10,36 (s, 1H, CONH) ; 11,49 (s large, 1H, NH⁺).

IR : ν_{C=N} (amidine) : 1580 cm⁻¹ ; ν_{C=O} (amide) : 1659 cm⁻¹.

Exemple 2 : N-{2-{4[[[(2-thiényle)(imino)méthyl]amino]phényle]éthyle}-1,2-dithiolane-3-pentanamide :

2.A. Méthode selon la première approche :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour le composé 1. Solide jaune. Point de fusion : 146-148 °C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 1,32 (m, 2H, CH₂) ; 1,60 (m, 4H, CH₂) ; 1,88 (m, 1H, CH₂) ; 2,07 (t, 2H, CH₂, J = 7,36 Hz) ; 2,41 (m, 1H, CH₂) ; 2,65 (m, 2H, CH₂) ; 3,10-3,30 (m, 4H, CH₂) ; 3,60 (m, 1H, -S-CH-) ; 6,33 (s large, 2H, NH₂ amidine) ; 6,78 (d, 2H, arom., J = 8,04 Hz) ; 7,08 (m, 1H, thiophène) ; 7,12 (d, 2H, arom., J = 8,16 Hz) ; 7,60-7,80 (m, 2H, thiophène) ; 7,81 (t, 1H, CONH J = 5,56 Hz).

IR : ν_{C=N} (amidine) : 1590 cm⁻¹ ; ν_{C=O} (amide) : 1629 cm⁻¹.

2.B. Méthode selon la deuxième approche :

Alternativement, la synthèse du composé de l'exemple 2 peut être effectuée selon la méthode illustrée par les schémas 3 (avec Gp = Boc et R₃ = 2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzyle) et 6.

2.B.1) *3,5-diméthoxy-2-({[2-(4-nitrophényl)éthyl]amino}méthyl)phénol* :

Dans un ballon contenant 200 ml de MeOH anhydre, sous atmosphère inerte, on ajoute successivement 9,0 g (49,4 mmol) de 4,6-diméthoxysalicyaldéhyde, 11,6 g (54,3 mmol) de chlorhydrate de 4-nitrophénéthylamine et 7,5 ml de triéthylamine. Le mélange réactionnel est agité vigoureusement pendant 15 heures avant l'addition, par portions, de 2,1 g (55,5 mmol) de NaBH₄. L'agitation est maintenue 10 heures supplémentaires avant addition de 10 ml d'eau. Après un quart d'heure, le mélange réactionnel est extrait avec 2 fois 100 ml de CH₂Cl₂. La phase organique est lavée successivement avec 50 ml d'eau et 50 ml de saumure, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est alors purifié sur une colonne de silice (éluant : CH₂Cl₂/EtOH : 20/1). On obtient une huile orange avec un rendement de 58%.

2.B.2) *2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzyl[2-(4-nitrophényl)éthyl]carbamate de tert-butyle* :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 7.B.1, l'intermédiaire 2.B.1 remplaçant la p-nitrobenzylamine. On obtient un solide blanc avec un rendement de 60%. Point de fusion : 133,5-134,4°C

2.B.3) *2-(4-aminophényl)éthyl(2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzyl)carbamate de tert-butyle* :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 7.B.2, l'intermédiaire 2.B.2 remplaçant l'intermédiaire 7.1. On obtient une huile jaune clair avec un rendement de 90%.

2.B.4) *2-(4-({[amino(2-thiényl)méthylidène]amino}phényl)éthyl)carbamate de tert-butyle* :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.3, l'intermédiaire 2.B.3 remplaçant l'intermédiaire 1.2. Ces conditions provoquent la N-débenzylation pour conduire à l'amine primaire mono protégée avec le groupement Boc. On obtient un solide jaune avec un rendement de 79%. Point de fusion : 144°C

2.B.5) *N'-[4-(2-aminoéthyl)phényl]-2-thiophènecarboximidamide* :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.2, l'intermédiaire 2.B.4 remplaçant l'intermédiaire 1.1. On obtient un solide blanc avec un rendement de 79%. Point de fusion : 169.2-170.5°C.

2.B.6) *N*-{2-{4[[*(2*-thiényl)*(imino)*méthyl]amino]phényl}éthyl}-1,2-dithiolane-3-pentanamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.1, l'intermédiaire 2.B.5 remplaçant la *N*-BOC-1,4-phénylène diamine. On obtient un
5 solide jaune avec un rendement de 79%. Point de fusion : 146-148 °C.
RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 1,32 (m, 2H, CH₂) ; 1,60 (m, 4H, CH₂) ; 1,88 (m, 1H, CH₂) ; 2,07 (t, 2H, CH₂, J = 7,36 Hz) ; 2,41 (m, 1H, CH₂) ; 2,65 (m, 2H, CH₂) ; 3,10-3,30 (m, 4H, CH₂) ; 3,60 (m, 1H, -S-CH-) ; 6,33 (s large, 2H, NH₂, amidine) ; 6,78 (d, 2H, arom., J = 8,04 Hz) ; 7,08 (m, 1H, thiophène) ; 7,12 (d, 2H,
10 arom., J = 8,16 Hz) ; 7,60-7,80 (m, 2H, thiophène) ; 7,81 (t, 1H, CONH J = 5,56 Hz).
IR : ν_{C=N} (amidine) : 1590 cm⁻¹ ; ν_{C=O} (amide) : 1629 cm⁻¹.

2.C. Autre méthode selon la deuxième approche :

Une autre synthèse illustrée par le schéma 3 peut également être employée, avec
Gp = Boc. Le protocole expérimental est dans ce cas analogue à celui décrit dans la
15 procédure 7.B ci-après, la 4-nitrophénéthylamine remplaçant la *p*-nitrobenzylamine.

Exemple 3 : chlorhydrate de *N*-{2-{4[[*(2*-thiényl)*(imino)*méthyl]amino]phényl}éthyl}-1,2-dithiolane-3-acétamide :

3.A. Méthode selon la première approche :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour le composé 1, l'acide
20 trisnorlipoïque [acide 2-(1,2-dithiolan-3-yl)acétique] (préparé selon *Tetrahedron Letters*, (1997), 38, 33, 5785) remplaçant l'acide lipoïque. Solide jaune.
RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 1,91 (m, 1H, CH₂) ; 2,30-2,60 (m, 3H, CH₂) ; 2,70-2,90 (m, 2H, CH₂) ; 3,17 (m, 2H, CH₂) ; 3,40 (m, 2H, CH₂) ; 3,93 (m, 1H, -S-CH-) ; 7,30-7,50 (m, 5H, arom.) ; 8,10-8,30 (m, 3H, arom. + CONH) ;
25 8,86 (s large, 1H, NH⁺) ; 9,80 (s large, 1H, NH⁺) ; 11,50 (s large, 1H, NH⁺).
MS : MH⁺ = 392,1.

3.B. Méthode selon la deuxième approche :

Alternativement, la synthèse du composé de l'exemple 3 peut être effectuée selon la
méthode illustrée par les schémas 3 (avec Gp = Boc et R₃ = 2-hydroxy-
30 4,6-diméthoxybenzyle) et 6. Le protocole expérimental utilisé est le même que celui
décrit dans la procédure 2.B, l'acide trisnorlipoïque [acide 2-(1,2-dithiolan-3-yl)acétique] (préparé selon *Tetrahedron Letters*, (1997), 38, 33, 5785) remplaçant
l'acide lipoïque. Solide jaune.

3.C. Autre méthode selon la deuxième approche :

Une autre synthèse illustrée par le schéma 3 peut également être employée, avec Gp = Boc. Le protocole expérimental est dans ce cas analogue à celui décrit dans la procédure 7.B ci-après, la nitrophénéthylamine remplaçant la p-nitrobenzylamine et
 5 l'acide trisnorlipoïque [acide 2-(1,2-dithiolan-3-yl)acétique] (préparé selon *Tetrahedron Letters*, (1997), 38, 33, 5785) remplaçant l'acide lipoïque.

Exemple 4 : N-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-1,2-dithiolane-3-pentanamide :

4.1) 6-(2,5-diméthyl-1H-pyrrol-1-yl)-4-méthyl-2-pyridinebutanamine

10 Sous atmosphère d'argon, on dissout 1 g (5 mmol) de 2-(2,5-diméthyl-1H-pyrrol-1-yl)-4,6-diméthylpyridine (préparé à partir de la 6-amino-2,4-lutidine selon *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1984, 12, 2801) dans 10 ml d'éther éthylique anhydre et 1,132 ml (7,5 mmol) de N,N,N,N-tétraméthyléthylènediamine (TMEDA). Le mélange réactionnel est refroidi à -20 °C et on ajoute goutte à goutte 2,4 ml (6 mmol) d'une
 15 solution 2,5 M de BuLi dans l'hexane. Après 5 heures à -20 °C, le mélange réactionnel est refroidi à -45 °C et on ajoute 1,68 g (6 mmol) de 1-(3-bromopropyl)-2,2,5,5-tétraméthyl-1-aza-2,5-disilacyclopentane et on laisse remonter à température ambiante toute la nuit. On ajoute 50 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et l'ensemble est agité 2 heures à 25°C. La phase organique est décantée et lavée
 20 successivement par 40 ml d'eau et 40 ml de saumure, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu obtenu est purifié sur une colonne de silice (éluant = dichlorométhane à 5 % éthanol) pour conduire à une huile jaune avec un rendement de 62%.

25 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ) : 1,52 (m, 2H, CH₂) ; 1,78 (m, 2H, CH₂) ; 2,11 (s, 6H, 2 x CH₃ pyrrole) ; 2,39 (s, 3H, CH₃ pyridine) ; 2,72 (t, 2H, CH₂ J = 7,02 Hz) ; 2,79 (t, 2H, CH₂ J = 7,62 Hz) ; 5,87 (s, 2H, pyrrole) ; 6,85 (s, 1H, pyridine) ; 6,98 (s, 1H, pyridine).

4.2) N-{4-[6-(2,5-diméthyl-1H-pyrrol-1-yl)-4-méthyl-2-pyridinyl]butyl}-1,2-dithiolane-3-pentanamide

30

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.1, l'intermédiaire 4.1 remplaçant la N-BOC-1,4-phénylènediamine. On obtient une huile jaune.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ) : 1,30-2,00 (m, 11H, CH_2) ; 2,07 (m, 2H, CH_2) ; 2,11 (s, 6H, 2 x CH_3 pyrrole) ; 2,40 (s, 3H, CH_3 pyridine) ; 2,45 (m, 1H, CH_2) ; 2,82 (m, 2H, CH_2) ; 3,10-3,30 (m, 4H, CH_2) ; 3,57 (m, 1H, -S-CH-) ; 5,87 (s, 2H, pyrrole) ; 5,94 (s large, 1H, CONH) ; 6,87 (s, 1H, pyridine) ; 6,99 (s, 1H, pyridine).

5 MS : $\text{MH}^+ = 446,2$

4.3) *N*-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-1,2-dithiolane-3-pentanamide

On dissout l'intermédiaire 4.2 (1,53 g ; 3,43 mmol) dans 55 ml d'éthanol additionné de 18 ml d'eau et on ajoute 1,2 g (17,2 mmol) de chlorhydrate d'hydroxylamine. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 24 heures. Après retour à 25 °C, l'ensemble est dilué par 20 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et le produit est extrait par 100 ml de dichlorométhane. Après décantation, la solution organique est lavée successivement par 40 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et 40 ml de saumure, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié sur colonne de silice (éluant = dichlorométhane à 2,5 % éthanol) pour conduire à une huile jaune avec un rendement de 76 %.

15 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ) : 1,30-1,80 (m, 10H, CH_2) ; 1,89 (m, 1H, CH_2) ; 2,16 (m, 2H, CH_2) ; 2,19 (s, 3H, CH_3 pyridine) ; 2,40 (m, 1H, CH_2) ; 2,58 (m, 2H, CH_2) ; 3,05-3,30 (m, 4H, CH_2) ; 3,56 (m, 1H, -S-CH-) ; 4,35 (s large, 2H, NH_2) ; 5,80 (s large, 1H, CONH) ; 6,17 (s, 1H, pyridine) ; 6,35 (s, 1H, pyridine).

20 IR : $\nu_{\text{C=O}}$ (amide) : 1637 cm^{-1} .

Exemple 5 : fumarate de *N*-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-1,2-dithiolane-3-acétamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour le composé 4, l'acide trisnorlipoïque [ou acide 2-(1,2-dithiolan-3-yl)acétique] (préparé selon *Tetrahedron Letters*, 1997, 38, 33, 5785) remplaçant l'acide lipoïque. La base libre est alors salifiée à l'aide d'acide fumarique dans un mélange de solvant acétone/méthyl éthyl cétone (50/50). On obtient le fumarate sous forme d'une poudre crème avec un rendement de 14,8 %.

30 RMN ^1H ($\text{DMSO } d_6$, 400 MHz, δ) : 1,40 (m, 2H, CH_2) ; 1,57 (m, 2H, CH_2) ; 1,92 (m, 1H, CH_2) ; 2,15 (s, 3H, CH_3 pyridine) ; 2,30-2,70 (m, 5H, CH_2) ; 3,03-3,18 (m, 4H, CH_2) ; 3,94 (m, 1H, -S-CH-) ; 6,17 (s, 1H, pyridine) ; 6,26 (s, 1H, pyridine) ; 6,00-6,60 (s large, 2H, $-\text{CO}_2\text{H}$ acide fumarique) ; 6,60 (s, 2H, CH=CH, acide fumarique) ; 7,90 (s large, 1H, CONH).

IR : $\nu_{\text{C=O}}$ (amide) : 1649 cm^{-1} .

35 MS : $\text{MH}^+ = 326,2$

Exemple 6 : N-(4-{{amino(2-thiényle)méthylidène}amino}phényle)-2-(1,2-dithiolan-3-yl)acétamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour le composé 1, l'acide trisnorlipoïque [ou acide 2-(1,2-dithiolan-3-yl)acétique] (préparé selon *Tetrahedron*

5 *Letters*, (1997), 38, 33, 5785) remplaçant l'acide lipoïque. Mousse jaune.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 2,00 (m, 1H, CH₂) ; 2,40-2,80 (m, 3H, CH₂) ; 3,00-3,30(m,2H,CH₂); 4,10(m,1H,-S-CH-) ; 6.50-6.80 (s large, 2H, NH⁺) ; 6.80-7.10 (m, 3H, arom.) ; 7,50-7,80 (m, 4H, arom.) ; 9.93 (s, 1H, CONH).

MH⁺ = 364,1.

10 **Exemple 7 :** N-(4-{{amino(2-thiényle)méthylidène}amino}benzyle)-5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanamide :

7.A. Méthode selon la première approche :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour le composé 1, le 4-(aminométhyle)phénylcarbamate de tert-butyle remplaçant la N-BOC-1,4-phénylène
15 diamine. Solide blanc. Point de fusion : 151,9-152,1 °C.

7.B. Méthode selon la deuxième approche :

7.B.1. 4-nitrobenzylcarbamate de tert-butyle :

On dissout 5,66 g (30,0 mmol) de chlorhydrate de p-nitrobenzylamine dans un mélange de 100 ml de dichlorométhane et 9,2 ml de triéthylamine. L'ensemble est refroidi à
20 l'aide d'un bain de glace avant l'addition en plusieurs portions de 7,2 g (33,0 mmol) de (Boc)₂O. Le mélange réactionnel est agité à 23 °C pendant 12 heures et versé dans un mélange eau-glace. La phase organique est décantée, lavée successivement avec 20 ml d'eau et 20 ml de saumure. Après séchage sur sulfate de sodium, filtration et concentration sous vide, on obtient un solide blanc après trituration avec de l'éther
25 isopropylique avec un rendement de 67,4%. Point de fusion : 107,8 °C.

7.B.2. 4-aminobenzylcarbamate de tert-butyle :

Dans un autoclave en acier inox équipé d'un barreau magnétique, on introduit une solution de l'intermédiaire 7.B.1 (5,1 g ; 20,2 mmol) dans 66 ml d'un mélange dichlorométhane, d'acétate d'éthyle et de THF (1 ml / 60 ml / 5 ml) ainsi que 1,0 g de
30 Pd/C à 10%. Le mélange réactionnel est agité sous pression d'hydrogène (1,5 bar) pendant 12 heures à une température de 20 °C. Le Pd/C est ensuite éliminé par filtration et le filtrat est concentré sous vide. Une fois le résidu d'évaporation purifié par

trituration avec de l'éther isopropylique, on obtient une poudre gris blanc avec un rendement de 42%. Point de fusion : 74,4 °C.

7.B.3. 4-{{amino(2-thiényl)méthylidène}amino}benzylcarbamate de tert-butyle :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.3, l'intermédiaire 7.B.2 remplaçant l'intermédiaire 1.2. On obtient une huile orange avec un rendement de 99%.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 1,40 (s, 9H, 3xCH₃) ; 4,19 (d, 2H, CH₂, J = 6,00 Hz) ; 7,30-7,40 (m, 5H, arom.) ; 7,46 (t, 1H, CONH, J = 6,00 Hz) ; 8,10-8,20 (m, 2H, thiophène) ; 9,00-10,00 (s large, 2H, NH₂ amidine) ; 11,10-11,40 (s large, 1H, HI).
MH⁺ = 332,2.

7.B.4. N'-[4-(aminométhyl)phényl]-2-thiophèncarboximidamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.2, le l'intermédiaire 7.B.3 remplaçant l'intermédiaire 1.1. On obtient un solide blanc avec un rendement de 92%. Point de fusion : 241,1-241,6 °C

7.B.5. N-(4-{{amino(2-thiényl)méthylidène}amino}benzyl)-5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.1, l'intermédiaire 7.B.4, remplaçant la N-BOC-1,4-phénylène diamine. On obtient un solide blanc avec un rendement de 40%. Point de fusion : 151,9-152,1 °C.

Exemple 8 : N-(5-{{amino(2-thiényl)méthylidène}amino}-2-méthoxyphényl)-5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanamide :

(Préparé par une méthode selon la première approche)

8.1. 5-(1,2-dithiolan-3-yl)-N-(2-méthoxy-5-nitrophényl)pentanamide :

A une solution de 4,12 g (21,0 mmol) d'acide (DL)-thioctique dans 50 ml de DMF, on ajoute successivement 3,36 g (21,0 mmol) de 2-méthoxy-5-nitroaniline, de la triéthylamine (6,0 ml), 3,0 g (22,0 mmol) d'hydroxybenzotriazole et 4,21 g (22,0 mmol) de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide. Après avoir agité le mélange réactionnel pendant 18 heures à 80 °C, on dilue l'ensemble avec 400 ml d'eau et l'agitation est maintenue 30 minutes supplémentaires. Le produit est extrait à l'aide de 3 fois 200 ml de dichlorométhane. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le solide obtenu est filtré et rincé à

l'éther diéthylique pour obtenir après séchage 2,6 g d'un produit solide jaune (rendement de 37%). Point de fusion : 116,7-117,1 °C.

8.2. *N*-(5-amino-2-méthoxyphényl)-5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanamide :

A une solution de 2,6 g (13,20 mmol) de l'intermédiaire 8.1 dans 40 ml d'éthanol, on
5 ajoute successivement 10 ml d'une solution aqueuse de chlorure d'ammonium saturée
et 12,0 g (0,183 mol) d'Indium en poudre. Le milieu réactionnel est alors porté à reflux
pendant 4 heures et demie (*Synlett* (1998), 9, 1028). L'ensemble est refroidi à
température ambiante et filtré sur célite. Le filtrat est alcalinisé à pH 10 avec une
solution d'hydroxyde de sodium à 50%. Le produit réduit est extrait à l'aide de 4 fois
10 150 ml de dichlorométhane. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium,
filtrée et concentrée sous vide pour conduire à une huile marron. On dissout l'huile dans
50 ml d'acétate d'éthyle et l'ensemble est refroidi à 0 °C à l'aide d'un bain de glace. Une
solution de bicarbonate de potassium à 10% dans l'eau est alors ajoutée goutte à goutte.
Après avoir agité le mélange réactionnel environ 10 minutes à 0 °C, on ajoute la
15 solution d'Iode (0,8 g dans 10 ml de l'acétate d'éthyle) goutte à goutte jusqu'à ce que la
coloration d'iode persiste. Le produit est extrait à l'aide de 4 fois 100 ml d'acétate
d'éthyle et la solution organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et
concentrée sous vide. On procède alors à une purification sur colonne de silice
(éluant = 5% d'éthanol dans du dichlorométhane) pour conduire à une huile marron
20 (1,0 g ; rendement de 63%).
MH⁺ = 327,20.

8.3. *N*-(5-{{[amino(2-thiényl)méthylidène]amino}-2-méthoxyphényl)-5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'étape 1.1,
25 l'intermédiaire 8.2 remplaçant la N-BOC-1,4-phénylène diamine. On obtient une
gomme marron avec un rendement de 32%.
MH⁺ = 436,10.

Exemple 9 : *N*-[5-{{[amino(2-thiényl)méthylidène]amino}-2-(diméthylamino)benzyl]-5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanamide :

30 (Préparé par une méthode selon la deuxième approche)

9.1. 2-(diméthylamino)-5-nitrobenzonitrile :

Sous atmosphère d'argon, on dissout 1,66 g (10,0 mmol) de 2-fluoro-5-nitrobenzonitrile, 1,22 g (15,1 mmol) de chlorhydrate de diméthylamine et 3,46 g (25,1 mmol) de bicarbonate de potassium dans du DMF (30 ml) puis le milieu

réactionnel est porté à une température de 80 °C pendant 18 heures. Le mélange réactionnel est refroidi à 0 °C et on ajoute de l'eau glacée. Le mélange réactionnel est extrait avec de l'acétate éthylique et la phase organique est lavée successivement avec 50 ml d'eau et 50 ml de saumure, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié par trituration avec de l'éther isopropylique et le solide obtenu est filtré et rincé à l'isopentane pour obtenir après séchage 2,0 g d'un produit solide jaune (rendement de 100%). Point de fusion : 109-110,5 °C.

9.2. *2-(aminométhyl)-N,N-diméthyl-4-nitroaniline* :

L'intermédiaire 9.1 (1,5 g ; 7,85 mmol) est mis en solution sous atmosphère d'argon dans du THF (40 ml). Une solution de diborane (16 ml, 1M dans THF) est ajoutée puis le milieu réactionnel porté à reflux pendant 6 heures. Du méthanol (30 ml) est additionné puis HCl gaz est barboté à travers le mélange pendant 15 minutes. Le milieu réactionnel est évaporé à sec et repris avec une solution de bicarbonate de sodium. On extrait au dichlorométhane puis la phase organique est lavée successivement par 50 ml d'eau et 50 ml de saumure, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié par cristallisation dans un mélange d'éther isopropylique et de dichlorométhane pour conduire à un produit solide jaune avec un rendement de 82%. Point de fusion : 196-200 °C.

9.3. *2-(diméthylamino)-5-nitrobenzylcarbamate de tert-butyle* :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'étape 7.B.1 de l'exemple 7, l'intermédiaire 9.2 remplaçant le chlorhydrate de p-nitrobenzylamine. On obtient un solide jaune avec un rendement de 100%. Point de fusion : 101-102 °C.

9.4. *5-amino-2-(diméthylamino)benzylcarbamate de tert-butyle* :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'étape 7.B.2 de l'exemple 7, l'intermédiaire 9.3 remplaçant l'intermédiaire 7.B.1. On obtient une huile marron avec un rendement de 15%.

MH⁺ = 266,20.

9.5. *5-{{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}-2-(diméthylamino)benzylcarbamate de tert-butyle}*

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'étape 1.3 de l'exemple 1, l'intermédiaire 9.4 remplaçant l'intermédiaire 1.2. On obtient un solide jaune avec un rendement de 64%. Point de fusion : 175,8°C-177,0°C.

9.6. *N'-[3-(aminométhyl)-4-(diméthylamino)phényl]-2-thiophèncarboximidamide :*

- 5 Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'étape 1.2 de l'exemple 1, l'intermédiaire 9.5 remplaçant l'intermédiaire 1.1. On obtient un solide jaune avec un rendement de 66%. Point de fusion : 169,0-170,0 °C.

9.7. *N-[5-{{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}-2-(diméthylamino)benzyl]-5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanamide :*

- 10 Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'étape 1.1 de l'exemple 1, l'intermédiaire 9.6 remplaçant la N-BOC-1,4-phénylènediamine. On obtient un solide blanc avec un rendement de 67%. Point de fusion : 183,5-185,0 °C.

Exemple 10 : *N-[5-{{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}-2-(1H-pyrrol-1-yl)benzyl]-5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanamide :*

- 15 Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour le composé de l'exemple 9, le pyrrole remplaçant le chlorhydrate de diméthylamine dans la première étape. On obtient un solide blanc avec un rendement de 72%. Point de fusion : 156,1-157,6 °C.

Etude pharmacologique des produits de l'invention

- 20 Etude des effets sur la NO synthase constitutive neuronale de cervelet de rat

- L'activité inhibitrice des produits de l'invention est déterminée par la mesure de leur effets sur la transformation par la NO synthase de la [³H]L-arginine en [³H]L-citrulline en accord avec la méthode modifiée de Bredt et Snyder (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, (1990) 87: 682-685). Des cervelets de rats Sprague-Dawley (300g - Charles River) sont
- 25 rapidement prélevés, disséqués à 4 °C et homogénéisés dans un volume de tampon d'extraction (HEPES 50 mM, EDTA 1 mM, pH 7,4, pepstatin A 10 mg/ml, leupeptine 10 mg/ml). Les homogénats sont ensuite centrifugés à 21000 g pendant 15 min à 4 °C. Le dosage se fait dans des tubes à essai en verre dans lesquels sont distribués 100 µl de tampon d'incubation contenant 100 mM d'HEPES (pH 7,4), 2 mM d'EDTA, 2,5 mM
- 30 de CaCl₂, 2 mM de dithiotréitol, 2 mM de NADPH réduit et 10 µg/ml de calmoduline. On ajoute 25 µl d'une solution contenant 100 nM de [³H]L-arginine (activité

spécifique : 56,4 Ci/mmmole, Amersham) et 40 μ M de L-arginine non radioactive. La réaction est initiée en ajoutant 50 μ l d'homogénat, le volume final étant de 200 μ l (les 25 μ l manquants sont soit de l'eau, soit le produit testé. Après 15 min, la réaction est stoppée avec 2 ml de tampon d'arrêt (20 mM d'HEPES, pH 5,5, 2 mM d'EDTA). Après
5 passage des échantillons sur une colonne de 1 ml de résine DOWEX, la radioactivité est quantifiée par un spectromètre à scintillation liquide.

Les composés des exemples 1, 2, 3, 4, 5 décrits ci-dessus présentent une CI_{50} inférieure à 4,5 μ M.

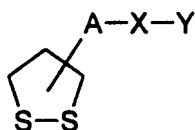
10 Etude des effets sur le stress oxydatif induit par le glutamate sur des cellules en culture (HT-22).

L'activité inhibitrice des produits de l'invention est déterminée par la mesure de leur capacité à protéger les cellules d'une lignée hippocampale de souris (HT-22) d'un stress oxydatif provoqué par le glutamate. La biosynthèse de glutathion, élément essentiel de
15 détoxification cellulaire des radicaux libres, nécessite le transport actif de cystine à l'intérieur de la cellule. Le glutamate en s'opposant à la pénétration de la cystine provoque une réduction du taux de glutathion qui conduit à la mort de la cellule par stress oxydatif (Davis, J.B. and Maher, P., *Brain Res.*, (1994) 652: 169-173; Murphy, T.H. et al., *Neuron*, (1989) 2: 1547-1558). Les cellules sont cultivées à 37 °C dans un milieu DMEM additionné de 10% de sérum de veau fœtal. Les essais sont réalisés dans
20 des plaques 96 puits contenant 5000 cellules par puits. Le glutamate (5 mM) est ajouté au milieu contenant ou non les produits à tester. La viabilité cellulaire est testée après 24 h par la méthode du MTT (Hansen, M.B. et al., *J Immunol.Methods* (1989), 119, 203-210). La capacité des composés à protéger les cellules de l'action toxique du glutamate est estimée en CE_{50} , calculée par rapport à la viabilité de cellules non
25 soumises à l'action du glutamate considérée comme viabilité 100%.

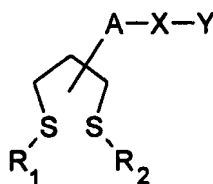
Les composés des exemples 1, 2, 3, 5 décrits ci-dessus présentent une CE_{50} inférieure à 30 μ M.

Revendications

1. Produit de formule générale (I), caractérisée en ce qu'elle comprend les produits de sous-formules (I)a et (I)b



(Ia)



(Ib)

dans lesquelles

- 5 R_1 et R_2 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone ;

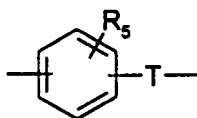
A représente l'un des radicaux $-(CH_2)_m-NR_3-CO(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CO-NR_3-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR_3-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CO-NR_3-(CH_2)_p-NR_4-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR_3-CO-NR_4-(CH_2)_n-$ ou $-(CH_2)_m-$,

- 10 m et n étant des entiers de 0 à 6,

p étant un entier de 2 à 6,

et R_3 et R_4 représentant indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone ;

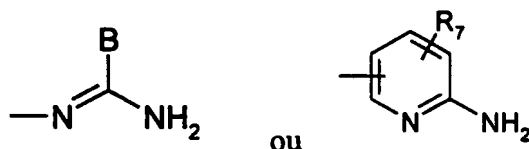
X représente un radical



- 15 dans lequel le groupe T, qui est attaché au groupe Y, représente un radical $-(CH_2)_i-$ dans lequel i représente un entier compris entre 0 et 6, et R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical $-(CH_2)_m-Q$ dans lequel Q représente un atome halogène ou un radical hydroxy, cyano, amino, alkoxy, alkylthio, alkylamino ou dialkylamino, ou encore R_5
- 20 représente un hétérocycle de 5 à 6 chaînons dont les chaînons hétérocycliques sont choisis parmi les radicaux $-O-$, $-N(R_6)-$ et $-S-$, R_6 représentant un atome d'hydrogène, un alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou la liaison vers le cycle phényle du radical X ;

ou encore X représente un radical $-(CH_2)_q-$ dans lequel q représente un entier compris entre 0 et 6 ;

et enfin Y représente l'un des radicaux

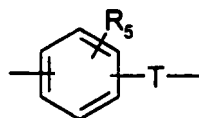


dans lesquels :

- 5 B représente un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, aryle carbocyclique ou hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons contenant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S, N et notamment les radicaux thiophène, furanne, pyrrole ou thiazole, le radical aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les radicaux alkyle, alkényle ou alkoxy linéaires ou ramifiés
- 10 ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
- ou B représente NR_8R_9 , dans lequel R_8 et R_9 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou l'un de R_8 et R_9 représente un radical nitro tandis que l'autre représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
- 15 ou encore R_8 et R_9 pris ensemble forment avec l'atome d'azote un hétérocycle non aromatique de cinq à six chaînons, les éléments de la chaîne étant choisis parmi un groupe composé de $-CH_2-$, $-NH-$, $-O-$ ou $-S-$,
- ou encore B représente un radical SR_{10} dans lequel R_{10} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
- 20 et R_7 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone ;

ou un sel d'un produit de formule générale (I).

2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que X représente un radical

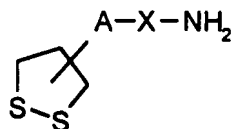


- dans lequel le groupe T, qui est attaché au groupe Y, représente un radical $-(CH_2)_i-$ dans
- 25 lequel i représente un entier compris entre 0 et 6, et R_5 représente un radical pyrrole, imidazole, pyrazole, triazole, thiazolidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, N-alkyl-pipérazine, thiomorpholine, morpholine ou azétidine.

3. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un des composés suivants :

- N-{4-[[{(2-thiényle)(imino)méthyle]amino]phényle}-1,2-dithiolane-3-pentanamide ;
- 5 - N-{2-{4[[{(2-thiényle)(imino)méthyle]amino]phényle}éthyle}-1,2-dithiolane-3-pentanamide ;
- N-{2-{4[[{(2-thiényle)(imino)méthyle]amino]phényle}éthyle}-1,2-dithiolane-3-acétamide ;
- N-[4-(6-amino-4-méthyle-2-pyridinyle)butyle]-1,2-dithiolane-3-pentanamide ;
- 10 - N-[4-(6-amino-4-méthyle-2-pyridinyle)butyle]-1,2-dithiolane-3-acétamide ;
- N-(4-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}phényle)-2-(1,2-dithiolane-3-yle)acétamide ;
- N-(4-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}benzyle)-5-(1,2-dithiolane-3-yle)pentanamide ;
- N-(5-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}-2-méthoxyphényle)-5-(1,2-dithiolane-3-yle)pentanamide ;
- 15 - N-[5-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}-2-(diméthylamino)benzyle]-5-(1,2-dithiolane-3-yle)pentanamide ;
- N-[5-{[amino(2-thiényle)méthylidène]amino}-2-(1H-pyrrole-1-yle)benzyle]-5-(1,2-dithiolane-3-yle)pentanamide ;
- 20 ou d'un sel de ces derniers.

4. Procédé de préparation d'une amidine de formule générale (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'intermédiaire de formule générale (II).



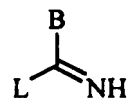
(II)

dans laquelle :

- A représente l'un des radicaux $-(CH_2)_m-CONH-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR_1-(CH_2)_n-$,
 25 $-(CH_2)_m-CONH-(CH_2)_p-NR_1-(CH_2)_n-$ ou $-(CH_2)_m-$,

- m et n étant des entiers compris entre 0 et 6,
 p étant un entier compris entre 2 et 6,
 et R₁ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone ;
 5 et X représente un radical phénylène ou -(CH₂)_q- dans lequel q représente un entier compris entre 0 et 6,

avec l'intermédiaire de formule générale (I.i)

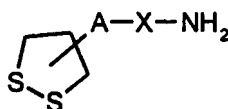


(I.i)

dans laquelle :

- B représente un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
 10 aryle carbocyclique ou hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons contenant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S, N et notamment les radicaux thiophène, furanne, pyrrole ou thiazole, le radical aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les radicaux alkyle, alkényle ou alkoxy linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
 15 et L représente un groupe partant, par exemple un radical alkoxy, alkylthio, acide sulfonique, halogénure, alcool arylique ou tosylé.

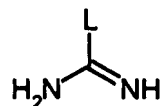
5. Procédé de préparation d'un produit de formule générale (I) selon la revendication 1 dans laquelle B est une amine, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'intermédiaire de formule générale (II)



(II)

- 20 dans laquelle :
 A représente l'un des radicaux -(CH₂)_m-CONH-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-NR₁-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-CONH-(CH₂)_p-NR₁-(CH₂)_n- ou -(CH₂)_m-,
 m et n étant des entiers compris entre 0 et 6,
 p étant un entier compris entre 2 et 6,
 25 et R₁ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone ;
 et X représente un radical phénylène ou -(CH₂)_q- dans lequel q représente un entier compris entre 0 et 6,

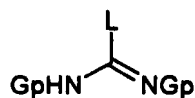
a) avec l'intermédiaire de formule générale (I.ii)



(I.ii)

dans laquelle L représente un groupe partant, par exemple un radical alkoxy, alkylthio, acide sulfonique, halogénure, alcool arylique ou tosyle,

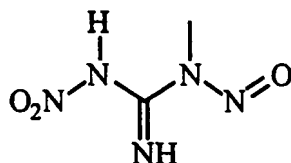
b) ou avec l'intermédiaire de formule générale (I.iii)



(I.iii)

- 5 dans laquelle L représente un groupe partant, par exemple un radical alkoxy, alkylthio, acide sulfonique, halogénure, alcool arylique ou tosyle, et Gp un groupe protecteur de type carbamate, par exemple le groupe t-butoxycarbonyle, cette réaction étant suivie, dans le cas où l'on opte pour la réaction avec le composé de formule générale (I.iii), par une hydrolyse en présence d'un acide fort, par exemple
- 10 l'acide trifluoroacétique,

c) ou avec le dérivé de formule (I.iv) (N-méthyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine)



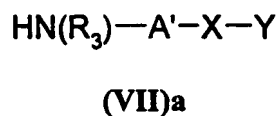
(I.iv)

d) ou enfin avec le dérivé de formule (I.v) dans laquelle Gp représente un groupe protecteur

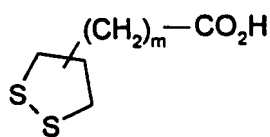


(I.v)

6. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (I) selon la revendication 1, dans laquelle A représente un radical $-(CH_2)_m-CONR_3-(CH_2)_n-$ dans lequel R_3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'intermédiaire de formule générale (VII)a représentée ci-dessous



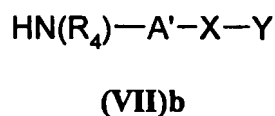
R_3 étant tel que défini ci-dessus, X et Y étant tels que définis dans la revendication 1 et A' représentant le radical $-(CH_2)_n-$, n étant un entier de 0 à 6, avec le composé de formule générale (I.vi)



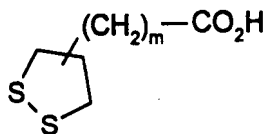
(I.vi)

dans lequel m est un entier de 0 à 6.

7. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (I) selon la revendication 1, dans laquelle A représente un radical $-(CH_2)_m-NR_3-CO-NR_4-(CH_2)_n$ tel que défini précédemment, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'intermédiaire de formule générale (VII)b représentée ci-dessous



- R_4 étant tel que défini ci-dessus, X et Y étant tels que définis dans la revendication 1 et A' représentant le radical $-(CH_2)_n-$, n étant un entier de 0 à 6, avec le composé de formule générale (I.vi)



(I.vi)

m étant un entier de 0 à 6, et avec du diphenylphosphorylazide en présence d'une base comme par exemple la triéthylamine.

8. A titre de médicament, un produit de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 3, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.
9. Composition pharmaceutique contenant à titre de principe actif au moins un produit selon l'une des revendications 1 à 3, ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit produit.
10. Utilisation d'un produit de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 3, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit, pour fabriquer un médicament destiné à inhiber la NO synthase.
11. Utilisation d'un produit de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 3, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit, pour fabriquer un médicament destiné à régénérer des anti-oxydants.
12. Utilisation d'un produit de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 3, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit, pour fabriquer un médicament ayant à la fois une activité d'inhibition de la NO synthase et de régénération d'anti-oxydants.
13. Utilisation d'un produit de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 3, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit, pour fabriquer un médicament destiné à traiter des pathologies dans lesquelles le monoxyde d'azote et / ou le statut rédox des groupements thiols sont impliqués, pathologies telles que les troubles du système nerveux central ou périphérique particulièrement bien représentés par la maladie de Parkinson, les troubles cérébrovasculaires, les maladies prolifératives et inflammatoires, les vomissements, le choc septique, les pathologies résultant des irradiations radioactives, des radiations solaires ou des transplantations d'organes, les maladies autoimmunes et autosomales, les cancers et toutes les pathologies caractérisées par une production ou un dysfonctionnement impliquant le monoxyde d'azote et/ou impliquant le statut rédox des groupements thiols.
14. Utilisation d'un produit de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 3, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit, pour fabriquer un médicament destiné à traiter des troubles cérébrovasculaires tels que la migraine, les infarctus cérébraux d'origine ischémique ou hémorragique, les ischémies et les thromboses.
15. Utilisation d'un produit de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 3, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit, pour fabriquer un

médicament destiné à traiter les troubles du système nerveux central ou périphériques tels que les maladies neurodégénératives, la douleur, les traumatismes cérébraux ou de la moelle épinière, l'addiction aux drogues opiacées, à l'alcool et aux substances induisant une accoutumance, les troubles de l'érection et de la reproduction, les
5 désordres cognitifs, les encéphalopathies, la dépression, l'anxiété, la schizophrénie, l'épilepsie, les troubles du sommeil et les troubles alimentaires.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/00814

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D339/04 C07C323/60 C07D409/12 A61K31/385 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07C A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 869 126 A (SANKYO) 7 October 1998 (1998-10-07) claims; tables 1-3 ----	1,5
A	GB 1 014 020 A (MERCK) page 1 -page 2 ----	1,5
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 107, no. 8, 1987 Columbus, Ohio, US; abstract no. 59736a, page 18; XP002129559 abstract & JP 06 250330 A (IDEMITSU KOSAN) 9 September 1994 (1994-09-09) -----	1



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 July 2000

Date of mailing of the international search report

13/07/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/00814

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 869126 A	07-10-1998	AU 5970298 A	08-10-1998
		CA 2233682 A	02-10-1998
		CN 1208035 A	17-02-1999
		CZ 9800967 A	14-10-1998
		JP 11269170 A	05-10-1999
		NO 981469 A	05-10-1998
		NZ 330092 A	29-04-1999
		PL 325691 A	12-10-1998
		US 6013663 A	11-01-2000
		ZA 9802766 A	30-09-1998
<hr/>			
GB 1014020 A		BE 651990 A	19-02-1965
		CH 433304 A	
		DE 1205972 B	
		FR 3447 M	
		NL 6408315 A	22-02-1965
		US 3288797 A	29-11-1966
<hr/>			
JP 6250330 A	09-09-1994	NONE	
<hr/>			

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 00/00814

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D339/04 C07C323/60 C07D409/12 A61K31/385 A61P25/28

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D C07C A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 869 126 A (SANKYO) 7 octobre 1998 (1998-10-07) revendications; tableaux 1-3 ---	1,5
A	GB 1 014 020 A (MERCK) page 1 -page 2 ---	1,5
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 107, no. 8, 1987 Columbus, Ohio, US; abstract no. 59736a, page 18; XP002129559 abrégé & JP 06 250330 A (IDEMITSU KOSAN) 9 septembre 1994 (1994-09-09) -----	1



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

4 juillet 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

13/07/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Francois, J

. RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 00/00814

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 869126 A	07-10-1998	AU 5970298 A	08-10-1998
		CA 2233682 A	02-10-1998
		CN 1208035 A	17-02-1999
		CZ 9800967 A	14-10-1998
		JP 11269170 A	05-10-1999
		NO 981469 A	05-10-1998
		NZ 330092 A	29-04-1999
		PL 325691 A	12-10-1998
		US 6013663 A	11-01-2000
		ZA 9802766 A	30-09-1998
<hr/>			
GB 1014020 A		BE 651990 A	19-02-1965
		CH 433304 A	
		DE 1205972 B	
		FR 3447 M	
		NL 6408315 A	22-02-1965
		US 3288797 A	29-11-1966
<hr/>			
JP 6250330 A	09-09-1994	AUCUN	
<hr/>			